

**MORPHOLOGISCHE UND FUNKTIONELLE ENTWICKLUNG
DES REIZBILDUNGS - UND ERREGUNGSLEITUNGSSYSTEMS
- EINE LITERATURSTUDIE -**

NORBERT B. WILDE

1988

Disbui. München

1988



Aus dem
Institut für Tieranatomie
der Universität München
Lehrstuhl für Tieranatomie II, insbesondere für
Allgemeine Anatomie, Histologie und Embryologie
Vorstand : Prof. Dr. med. vet., Dr. med., Dr. habil. F. Sinowatz
Arbeit angefertigt unter Leitung
von Prof. Dr. I. Rüsse

**Morphologische und funktionelle Entwicklung des Reizbildungs-
und Erregungsleitungsystems - eine Literaturstudie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Norbert B. Wilde
aus
Mettingen/Westf.

München, 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse
Referent: Prof. Dr. I. Rüsse
Korreferent: Prof. Dr. Dr. habil. G. Brem

Tag der Promotion: 29. Juli 1988

INHALT

		309
4	Vorwort der Herausgeber	10
5	Einleitung	11
6	1. Abschnitt	12
6.1	Einleitung	13
6.2	Einleitung	14
6.3	Einleitung	15
6.4	Einleitung	16
6.5	Einleitung	17
6.6	Einleitung	18
6.7	Einleitung	19
6.8	Einleitung	20
6.9	Einleitung	21
6.10	Einleitung	22
6.11	Einleitung	23
6.12	Einleitung	24
6.13	Einleitung	25
6.14	Einleitung	26
6.15	Einleitung	27
6.16	Einleitung	28
6.17	Einleitung	29
6.18	Einleitung	30
6.19	Einleitung	31
6.20	Einleitung	32
6.21	Einleitung	33
6.22	Einleitung	34
6.23	Einleitung	35
6.24	Einleitung	36
6.25	Einleitung	37
6.26	Einleitung	38
6.27	Einleitung	39
6.28	Einleitung	40
6.29	Einleitung	41
6.30	Einleitung	42
6.31	Einleitung	43
6.32	Einleitung	44
6.33	Einleitung	45
6.34	Einleitung	46
6.35	Einleitung	47
6.36	Einleitung	48
6.37	Einleitung	49
6.38	Einleitung	50
6.39	Einleitung	51
6.40	Einleitung	52
6.41	Einleitung	53
6.42	Einleitung	54
6.43	Einleitung	55
6.44	Einleitung	56
6.45	Einleitung	57
6.46	Einleitung	58
6.47	Einleitung	59
6.48	Einleitung	60
6.49	Einleitung	61
6.50	Einleitung	62
6.51	Einleitung	63
6.52	Einleitung	64
6.53	Einleitung	65
6.54	Einleitung	66
6.55	Einleitung	67
6.56	Einleitung	68
6.57	Einleitung	69
6.58	Einleitung	70
6.59	Einleitung	71
6.60	Einleitung	72
6.61	Einleitung	73
6.62	Einleitung	74
6.63	Einleitung	75
6.64	Einleitung	76
6.65	Einleitung	77
6.66	Einleitung	78
6.67	Einleitung	79
6.68	Einleitung	80
6.69	Einleitung	81
6.70	Einleitung	82
6.71	Einleitung	83
6.72	Einleitung	84
6.73	Einleitung	85
6.74	Einleitung	86
6.75	Einleitung	87
6.76	Einleitung	88
6.77	Einleitung	89
6.78	Einleitung	90
6.79	Einleitung	91
6.80	Einleitung	92
6.81	Einleitung	93
6.82	Einleitung	94
6.83	Einleitung	95
6.84	Einleitung	96
6.85	Einleitung	97
6.86	Einleitung	98
6.87	Einleitung	99
6.88	Einleitung	100
6.89	Einleitung	101
6.90	Einleitung	102
6.91	Einleitung	103
6.92	Einleitung	104
6.93	Einleitung	105
6.94	Einleitung	106
6.95	Einleitung	107
6.96	Einleitung	108
6.97	Einleitung	109
6.98	Einleitung	110
6.99	Einleitung	111
6.100	Einleitung	112

*in Dankbarkeit
meinen Eltern
gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Verzeichnis der Abkürzungen	III
1 Einleitung	1
2 Literatur	2
2.1 Geschichtliches	2
2.2 Entwicklung des Herzens	5
2.2.1 Morphologie	5
2.2.2 Funktionelle Herzentwicklung	10
2.2.2.1 Elektrophysiologische Differenzierung der embryonalen Herzanlage	10
2.2.2.2 Phasen der frühembryonalen Herzmechanik	16
2.3 Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem	18
2.3.1 Makroskopie	18
2.3.1.1 Sinusknoten	18
2.3.1.2 Atrioventrikularsystem	20
2.3.2 Organo- und Histogenese des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems	23
2.3.2.1 Lichtmikroskopische Untersuchungen	23
2.3.2.1.1 Sinusknoten	23
2.3.2.1.2 Atrioventrikularsystem	26
2.3.2.1.3 Purkinjefasern	31
2.3.2.2 Ultrastrukturelle Untersuchungen	32
2.3.2.2.1 Sinusknoten	32
2.3.2.2.2 Atrioventrikularsystem	38
2.3.2.2.3 Purkinjefasern	44
2.3.3 Vaskularisation	54
2.3.3.1 Blutgefäße des Sinusknotens	54

2.3.3.2	Blutgefäße des Atrioventrikularsystems	56
2.3.4	Innervation	57
2.3.4.1	Nervenursprung und -verlauf	57
2.3.4.2	Neuromuskuläre Wechselbeziehungen	58
2.3.4.3	Cholinerge Nervenfasern und nichtneuronale Acetylcholinesterase	59
2.3.5	Stoffwechsel	60
2.3.5.1	Substrate	60
2.3.5.2	Enzyme	65
3	Diskussion	67
3.1	Nomenklatur	67
3.2	Funktionelle Cardiogenese	68
3.3	Differenzierung des Reizbildungs- und Erregungs- leitungssystems	72
3.4	Ursprung des Reizbildungs- und Erregungsleitungs- systems	75
3.5	Hypothese der mechano-elektrischen Rückkopplung	80
4	Zusammenfassung	84
5	Summary	85
6	Literaturverzeichnis	86

Verzeichnis der Abkürzungen *

A	-	Arteria
Abb.	-	Abbildung
AV-...	-	Atrioventrikular...
AVB	-	Atrioventrikularbündel
AVK	-	Atrioventrikularknoten
ChE	-	Cholinesterase
d.p.c.	-	Tage post conceptionem
EKG	-	Elektrokardiogramm
Ggl.	-	Ganglion
Std.	-	Stunde (n)
mV	-	Millivolt
nm	-	Nanometer
Ø	-	Durchmesser
P-...	-	svw. Schrittmacher....., von engl. pacemaker
p.c.	-	post conceptionem
PFs	-	Purkinjefasern
PJS	-	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
p.o.	-	post ovulationem
p.p.	-	post partum
RB/ELS	-	Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem
SDH	-	Succinat-Dehydrogenase
SK	-	Sinusknoten
SR	-	sarkoplasmatisches Retikulum
SSL	-	Scheitel-Steiß-Länge
syn.	-	synonym

TS/TSs	-	Tawaraschenkel
T-Zone	-	Übergangszone, von engl. transitional zone
Tab.	-	Tabelle
V.c.c.	-	Vena cava cranialis
$V_{\max}$	-	maximale Potentialanstiegsgeschwindigkeit

*Weitere, ausschließlich in Tabellen und Abbildungen vorkommende Abkürzungen, sind in den jeweiligen Legenden erläutert.

1 EINLEITUNG

Der embryonale Blutkreislauf stellt das erste funktionstüchtige Organsystem des Vertebratenorganismus dar. Beim Warmblüter entstehen während der Cardiogenese zwei verschiedene Typen von Muskulatur. Die Hauptmasse davon besteht aus der Triebmuskulatur, eine besondere Variante quergestreifter Muskulatur. Ihre Funktion besteht darin, durch Verkürzung ihrer Fasern eine Einengung der Herzzinnenräume herbeizuführen und dadurch das Blut durch die Gefäßbahnen zu treiben. Der weitaus geringere Teil bildet die " spezifische Muskulatur " des Herzens, das Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem (RB/ELS). Dieses System koordiniert die Herztätigkeit, schon bevor eine Verbindung des Organs zum autonomen Nervensystem hergestellt ist. Das Interesse an der Entwicklung des RB/ELS findet Ausdruck in einem umfangreichen Schrifttum. Durch die Beteiligung verschiedenster Disziplinen an der Erforschung dieses Systems entsteht eine zunehmende Detailisierung der jeweiligen Fragestellungen auf Kosten eines durchschaubaren Gesamtbildes.

Mit der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, die zur morphologischen und funktionellen Differenzierung des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems vorliegenden Befunde im Überblick darzustellen und anschließend in einer Gesamtschau kritisch zu besprechen.



2 LITERATUR

2.1 Geschichtliches

ARISTOTELES (384 - 322 v.Chr.) führte vergleichende Untersuchungen über die Entwicklung der Organe an Embryonen verschiedener Tierarten und des Menschen durch. Er stellte fest, daß das Herz von Hühnerembryonen als erstes Organ angelegt wird und am dritten Entwicklungstag zu schlagen beginnt. ARISTOTELES betrachtete daher das Herz als den Ursprung des Embryos und den Sitz der Seele.

ALBERTUS MAGNUS (1193 - 1280 n. Chr.) gilt als Begründer des Aristotelismus und machte die Werke des griechischen Denkers dem Abendland zugänglich. Auch er beobachtete bei Hühnerembryonen am dritten Bebrütungstag ein schlagendes Herz. Er sah zwei venenähnliche pulsierende Gefäße, die, wie er glaubte, das Blut als Träger eines formgebundenen Geistes in alle Regionen des wachsenden Körpers transportieren.

LEONARDO DA VINCI (1452 - 1519 n. Chr.) hingegen lehnte die Auffassung, nach der sich das Herz vor der Geburt bewegen sollte, ab. Er stellte fest, daß die Lunge intrauterin nicht zur Atemfunktion befähigt ist und glaubte, daß Atmung und Herztätigkeit solange unnötig seien, wie die Frucht durch das Blut des mütterlichen Organismus ernährt wird.

PARISANUS (1623 n. Chr.) nahm an, daß sich das Herz erst nach der Milz entwickelt.

FABRICIUS AB AQUAPENDENTE (*um 1533 - 1619 n.Chr.) erklärte die Pulsationen des embryonalen Herzens als für die Frucht bedeutungslos und allein dazu notwendig, das Herz selbst am Leben zu erhalten.

KOYTER (COYTER) führte im Jahre 1564 systematische Untersuchungen an Hühnerembryonen durch. Er legte zwei brütenden Hennen je 23 Eier unter und entnahm in eintägigen Abständen jedem der Gelege ein Ei, um die

Reihenfolge der Organentwicklung zu untersuchen. Auch er stellte am dritten Entwicklungstag fest, daß sich das Blut durch den Körper bewegt ("...globulus sanguineus in vitello manifeste pulsabat...") und bestätigte die früheren Untersuchungen, nach denen sich das Herz als erstes Organ entwickelt.

SPIEGELIUS (ADRIAN VAN DEN SPIEGHEL, 1578 - 1625), ein Schüler des FABRICIUS AB AQUAPENDENTE (s.o.), erkannte, daß die Richtung der Blutzirkulation in den Nabelarterien und im Körper des Embryos zentrifugal ist und warf die Frage nach den Gesetzmäßigkeiten auf, durch welche die Bewegungen und Funktionen der Organsysteme in der Frucht bestimmt werden.

Der englische Anatom LAURENCE HARVEY (1578 - 1657) beschrieb bei Hühnerembryonen die Entwicklung eines blutgefüllten Bläschens von dem Venen abzweigen und beobachtete in den ersten Entwicklungstagen die Bewegungen eines " punctum saliens ". " About the fourth day the egg beginneth to step from the life of a plant to that of an animal. ... From that to the tenth it enjoys a sensitive and moving soul...". Es war ihm auch bekannt, daß sich die Bewegungen der primitiven Herzanlage durch Wärme beschleunigen und durch Abkühlung verlangsamen lassen. Die Kenntnis, daß die Herztätigkeit vor der Differenzierung des Nervensystems beginnt, überzeugte HARVEY davon, daß das Herz Ursprung des embryonalen Lebens sei.

DESCARTES (1596 - 1650) versuchte die Prinzipien der belebten Natur in Anlehnung an GALILEI (1564 - 1642) auf ein mechanisch-funktionelles System zurückzuführen. Herz, Gehirn und Magen stellte er als Wärmeherde dar, von denen die Entwicklung anderer Organe durch thermische Reize (kleine, bewegliche und damit wärmeerzeugende Partikelchen) angeregt werden sollte.

Nach der Entwicklung des zusammengesetzten Mikroskops im 16.

Jahrhundert folgten zahlreiche anatomisch-morphologische Untersuchungen, durch welche die Beobachtungen früherer Untersucher ebenso zahlreich bestätigt, wie in Frage gestellt wurden.

Die Suche nach physikalischen (DESCARTES u. GALILEI) bzw. anatomisch-physiologischen Ursachen für die Herzbewegung lösten die antike Anschauung, daß die in den Körper eintretende Seele Verursacher der Vitalfunktionen sei, ab.

Durch die von JOHANNES EVANGELISTA PURKINJE (1787 - 1869) im Jahre 1838 durchgeführten Untersuchungen von Nervenfasern in verschiedenen Organen lag erstmalig ein Hinweis auf ein spezielles, vom Herzmuskel unterscheidbares Gewebe vor, dessen Bedeutung für die Herztätigkeit damals noch unerkannt war. " An den inneren Wänden der Kammern des Schafherzens beobachtete ich ... unter der serösen Haut ein Netz grauer, platter, gallertiger Fäden, welche theils in die Warzenmuskeln und um andere faserige Bündel sich fortsetzten, ... " .

PURKINJE beschrieb als histologische Merkmale dieser Fasern ihre Querstreifung und eine feine Körnung des Zytoplasmas, sowie gelegentlich anzutreffende Doppelkernigkeit. Er hob außerdem hervor, daß diese Faserbündel, die später nach ihm benannt wurden, von Bindegewebe umhüllt sind.

Mit der Entdeckung dieser Fasern war der Grundstein gelegt für die Entwicklung eines rasch anwachsenden Forschungsgebietes über das Reizleitungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens, das zu einem völlig neuen Verständnis der physiologischen und pathologischen Erscheinungen der Herztätigkeit führte.

Zusammenfassende geschichtliche Darstellungen geben d'IRSAY (1930), BILIKIEWICZ (1932), NEEDHAM (1959), ROTHSCUH (1963) und OPPENHEIMER (1967).

2.2 Entwicklung des Herzens

2.2.1 Morphologie

Das embryonale Herzfeld ist schon vor dem Auftreten erster Ursegmente im prä- und parachordalen Mesoderm angesiedelt. Durch Kultivierung hier entnommener Gewebsfragmente entstehen kontraktionsfähige Zellanhäufungen, deren Pulsationsfrequenz für die jeweilige Entnahmestelle charakteristisch ist. (DE HAAN, 1963 b). Die autologe Transplantation dieses Materials hat an Amphibienkeimen die Entstehung funktionfähiger Herzanlagen in der Implantationsregion gezeigt. Dabei orientiert sich die Entwicklung der einzelnen Organabschnitte an der cranio-caudalen Achse des Transplantates (COPENHAVER, 1924).

Die morphologisch erfaßbare Cardiogenese beginnt mit der Entstehung kleiner Vesikel in den genannten Mesodermbezirken. Sie verschmelzen allmählich zu einem hufeisenförmigen Hohlraum, der primordialen Pericardhöhle. Das mittlere Keimblatt wird im peripheren Bereich in ein dorsales oder parietales und ein ventrales oder viscerales Blatt des Mesoblasten aufgespalten (DAVIS, 1927). Aus dem somatischen Mesoblasten geht das parietale Pericard, der spätere Herzbeutel, hervor. Im visceralen Blatt des Mesoblasten treten dachrinnenförmige Gewebsverdichtungen auf, von denen sich das Myo- und Epicard, gemeinsam in ihrer Anlage als myoepicardialer Mantel oder Herzplatten bezeichnet, ableiten (GOSS, 1952). In dem von ihnen eingefassten Mesoderm differenzieren sich Anhäufungen von Angioblasten, aus denen zwei kapillare Gefäße, die Endocardröhren, entstehen (SABIN, 1920).

Durch die Umformung der Keimscheibe zum zylindrisch geformten Embryo faltet sich der Vorderdarm ab. Die beiden Halbanlagen (Antimeren) nähern sich unter Bildung des dorsalen Herzgekröses in der Mitte und

verschmelzen von cranial nach caudal (WIRTINGER, 1937). Die Scheidewand im Verschmelzungsbereich der Endocardröhren reißt ein und geht zugrunde (OJEDA & HURLE, 1981). Zwischen Myo- und Endocard verbleibt ein zellfreier Zwischenraum, der von einer gallertig-amorphen Masse, dem Herzgel (syn. Herzgallerte oder engl. cardiac jelly) ausgefüllt ist. Kurz danach besiedeln vom Endocard her einsprossende Zellen diesen Zwischenraum. Nach Erreichen des Myocards ist zwischen beiden eine gewebliche Verbindung hergestellt (MALL, 1912; PATTEN, 1922).

Durch ringartige Einschnürungen - diese sind der Truncobulbarring, der Bulboventrikularring, der Atrioventrikularring und der Sinuatricularring - wird das Myocardrohr in ampullenförmige Abschnitte unterteilt. Diese stehen durch Ostien, die von Verdichtungen des Endocards begrenzt werden, miteinander in Verbindung (WENINK, 1976). Dadurch erhält der Herzschlauch seine metamerale Gliederung in den cranial gelegenen Truncus arteriosus, den Bulbus cordis, den primitiven Ventrikel, das primitive Atrium und den Sinus venosus (WIRTINGER, 1937; ANDERSON et al., 1976).

An seinen Enden ist der Herzschlauch fixiert (SABIN, 1920). Durch das Aufbiegen der Dorsallinie entsteht eine Konkavität an der Ventralseite des Embryos, die eine gegenseitige Annäherung der Enden herbeiführt. Die gleichzeitige Ventralflexion des Kopfes verdrängt die Herzanlage von der Hals- in die Thoraxregion (PATTEN, 1922). Der vormals rostral vom primitiven Ventrikel anzutreffende Bulbus kommt jetzt rechts neben diesen zu liegen und der Truncus arteriosus nimmt eine zum Atrium ventrale Lage ein (NAVARATNAM, 1965; KIM & YASUDA, 1980). Nach cranial setzt er sich in die ventralen Aorten und Kiemenbogenarterien fort. Von caudal treten die großen Venen (Kardinal- und Dottersackvenen) durch das primitive Septum transversum in die Herzbeutelhöhle ein und vereinigen sich im Sinus venosus. Dieser besteht aus dem Sinusquerstück und einem

linken und rechten Sinushorn. Durch die Lateralisierung der Körpervenen reduziert sich das linke Sinushorn und wird zum Sinus coronarius. Das rechte Sinushorn nimmt über Anastomosen zusätzlich den Blutzufuß der linken Körperhälfte auf und senkt sich allmählich in das Dach des rechten Vorhofes ein. Beim menschlichen Fetus existieren im Alter von 5 1/2 Wochen als venöse Hauptgefäße nurmehr die obere und untere Hohlvene

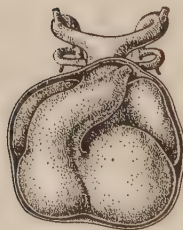
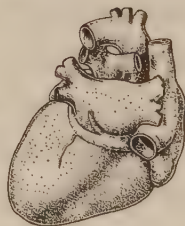
Abbildung 1 : Metamerale Gliederung des Herzschlauches mit Entstehung der Herzschleife (a-c) und Ausbildung der definitiven Herzform (d-f) beim Menschen.

Obere Teilabbildungen jeweils Dorsalansicht, untere Teilabbildungen Ventralansicht mit geöffnetem Herzbeutel und durchscheinend gedachtem Endocard (a-c).

Abb. c bis e (Dorsalansichten) Reduktion des Sinus venosus, Abb. d und e: (Ventralansichten) Herzhoren umwachsen den Truncus, Abb. e: Torsion der Ausflußbahnen.

<u>Teilabbildung</u>	<u>Entwicklungsalter</u>	<u>SSL in mm</u>
a	Ende 2. Wo. p.o	2
b	Mitte 4. Wo. p.o	3
c	3 1/2 Wo. p.o.	4
d	Ende 4. Wo. p.o.	4-5
e	7 - 8 Wo. p.o.	20-25
f	Erwachsener	-

(Nach GOERTTLER, K.; 1963, " Entwicklungsgeschichte des Herzens " in: Bargmann u. Doerr, 1963; Das Herz des Menschen, Bd. I).

**a****b****c****d****e****f**

(GOERTTLER, 1954 und 1963; ZIETZSCHMANN & KRÖLLING, 1955; ANDERSON & TYNAN, 1981; MOORE, 1985 ; VAN MIEROP & KUTSCHE, 1986). Die Grenze zum Atrium wird durch die beiden Venenklappen, *Valvulae venosae*, - bilaminäre Strukturen aus Sinus- und Atriumsmuskulatur - markiert (NAVARATNAM, 1965; WENINK, 1976; TRUEX et al., 1978; MARINO et al., 1979). An ihrer vorderen Kommissur verschmelzen diese Muskelfalten zum *Septum spurium* (VIRAGH & CHALLICE, 1977 a und 1977 b), das am adulten Herzen als *Crista terminalis* die Berührungsstelle des embryonalen Sinus venarum cavarum mit dem rechten Vorhof kennzeichnet (BRANDT, 1954 ; SCHUMMER, 1976). Teile der rechten Sinusklappe bleiben als *Valvula sinus coronarii* (THEBESII) und als Venenklappe der hinteren Hohlvene (*Valvula venae cavae caudalis EUSTACHII*) erhalten. Die linke Sinusklappe wird in die Vorhofscheidewand einbezogen (ANDERSON et al., 1976). Im Gegensatz zum Säuger bleiben die *Valvulae venosae* beim Vogel zeitlebens erhalten (KIM & YASUDA, 1979).

Die ehemals röhrenförmige Herzanlage wird durch Septen und Klappen längs und quer zu ihrer Strombahn geteilt. Die Septenbildung geht von drei Stellen aus. Durch das spiralgige *Septum aorticopulmonale* wird der *Truncus arteriosus* in die Ausflußbahnen für die linke und rechte Herzkammer unterteilt (LAANE, 1978 b; VITUMS, 1981). Das *Septum interventriculare* teilt den großen Hohlraum, der während der Herzscheifenbildung aus dem *Bulbus* und dem primitiven Ventrikel entstanden ist. Der muskulöse Teil dieses Septums entsteht durch die Zusammenlagerung von Trabekeln und engt das *Foramen interventriculare* durch Vorwachsen gegen den Ohrkanal, der an der Einschnürungsstelle zwischen Atrium und Ventrikel entstanden ist, ein (VIRAGH & CHALLICE, 1977 a).

An den beiden Seiten des Atriums haben sich inzwischen Hohlräume nach ventral vorgebuchtet, wodurch die Herzhohren entstehen, die den *Truncus arteriosus* umwachsen. Die Teilung des Atriums wird durch das *Septum*

primum eingeleitet (VIRAGH & CHALLICE, 1977 b). Es wächst von dorsal auf die Endocardkissen des Ohrkanals zu und läßt hier zunächst das Foramen primum offen. Bevor sich dieses verschließt, entsteht dorsal durch Perforation das Foramen secundum. Rechts vom Septum primum entsteht das Septum secundum, das das Foramen secundum teilweise abdeckt und zum Foramen ovale einengt (ANDERSON et al., 1976). Das Septum primum bleibt als Klappe für das Foramen ovale des Septum secundums bis zur Geburt erhalten (MARINO et al., 1979).

Am Übergang der noch unvollständig geteilten Vorhöfe in den Ventrikel entstehen die Atrioventrikularklappen. Die Endocardkissen des Ohrkanals verschmelzen miteinander und mit dem herabwachsenden Septum primum. Dadurch werden die fusionierten Gewebsmassen der Endocardkissen erneut geteilt und es entstehen die Segel der Mitralklappe und Trikuspidalklappe (LOS & LANGEMEIJER-VAN EIJNDTHOVEN, 1978; VIRAGH & CHALLICE, 1977 b). In Höhe des Truncobulbarrings entstehen, ebenfalls aus wulstigen Vorsprüngen des Endocards, die Semilunarklappen des Truncus pulmonalis und der Aorta (WENINK, 1976), die mit den vorigen in einer Ebene liegen. Durch die an dieser Stelle entstehenden Anuli fibrosi wird die atrioventrikuläre Kontinuität der cardialen Triebmuskulatur vollständig unterbrochen.

2.2.2 Funktionelle Herzentwicklung

2.2.2.1 Elektrophysiologische Differenzierung der embryonalen Herzanlage

Zur Darstellung elektrischer Vorgänge am embryonalen Herzen kommen in erster Linie Verfahren zur Anwendung, bei denen die Spannungsänderungen zwischen zwei Meßpunkten erfaßt werden. Als Elektroden dienen dabei

hohle, flüssigkeitsgefüllte Glasnadeln von außerordentlich geringem Kaliber, deren Spitze in den intrazellulären Raum vorgeschoben wird. An der Innenseite der Zellmembran wird gegen eine zweite Oberflächen-elektrode die Spannung gemessen und Potentialkurven dargestellt (HOFF et al., 1939; MEDA & FERRONI, 1959; LIEBERMANN & CARVALHO, 1965 a und 1965 b; STEINBECK et al., 1976; MASSON-PEVET, 1979; ARGÜELLO et al., 1986).

Einen Überblick über derartige Untersuchungen an verschiedenen Spezies in den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts geben HOFF et al. (1939).

Eine neue Methode zur Untersuchung elektrischer Leistungen an frühembryonalen Herzenanlagen hat die Arbeitsgruppe um HIROTA seit 1979 erfolgreich eingeführt. Das Prinzip dieser Technik besteht in der Ausnutzung unterschiedlicher Lichtabsorption durch spannungssensitive Farbstoffe bei bestimmten Wellenlängen (KAMINO et al., 1981). Die Möglichkeit, dabei mehrere optische Meßsysteme synchron aufzuzeichnen, erlaubt es, durch die gleichzeitige Erfassung verschiedener Lokalisationen die Ausbreitung von Potentialen darzustellen (YADA et al., 1985).

Die ersten, in ihrer Rhythmik noch unvollständigen Potentialfolgen treten beim Hühnerembryo erstmals im 7-Somiten-Stadium auf und sind auf die rechte Bulboventrikularregion begrenzt. Die Fusion der beiden Herzschräuche hat im Ventrikelbereich zu diesem Zeitpunkt bereits begonnen (FWII et al., 1980 und 1981 b). Die ersten Spontanpotentiale entstehen schon vor der Vereinigung der Herzschräuche im 7-Somiten-Stadium und sind auf den Ventrikelkonus der rechten Anlage begrenzt (YADA et al., 1985).

FWII et al. (1981 a) nehmen eine Einteilung der beim Hühnerembryo bis zum 10-Somiten-Stadium vorkommenden Potentiale in drei Typen vor. Typ I sind unspezifische Potentiale, deren glockenförmiger Spannungsverlauf an eine Gauß'sche Verteilungskurve erinnert und im 7- und frühen

8-Somiten-Stadium vorherrscht. Als Typ II werden die durch ihre langsame diastolische Depolarisation charakterisierten Schrittmacherpotentiale bezeichnet. Den dritten Typ stellen die Aktionspotentiale dar; ihre Spannungskurve steigt steil an und geht danach in ein Plateau über.

Auch von anderen Autoren wird die diastolische Depolarisation als charakteristisches Merkmal zur Identifizierung der Schrittmacherpotentiale sowohl bei Hühnerembryonen (MEDA & FERRONI, 1959; ARGÜELLO et al., 1986) wie auch bei menschlichen Feten (GENNSER & NILSSON, 1970; JANSE et al., 1976) herangezogen.

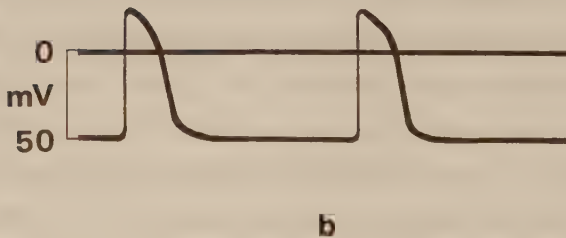
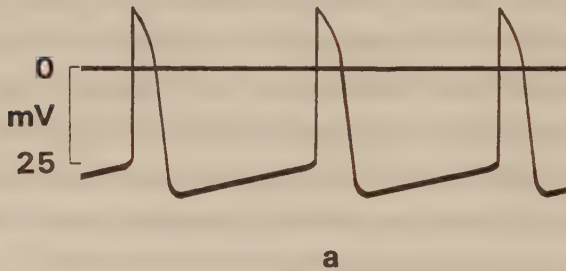


Abbildung 2: Transmembranpotentiale aus der Sinusregion (a) und dem primitiven Ventrikel (b) eines 42 Std. bebrüteten Hühnerembryos (umgezeichnet nach MEDA & FERRONI, 1959).

a) Schrittmacherpotential mit diastolischer Depolarisation

b) Aktionspotential mit momentanem Spannungsanstieg und seichterem Spannungsumkehrung

Schon wenige Stunden nach den ersten Glockenkurvenpotentialen (Typ I) lassen sich im späten 8-Somiten-Stadium echte Aktionspotentiale (VAN MIEROP & GESSNER, 1970; KAMINO et al., 1981) und Schrittmacherpotentiale (FUJII et al., 1981 a und b) feststellen (Abb. 2). Die zunächst noch an verschiedenen Stellen des Ventrikels und den noch nicht fusionierten Atrien vorkommenden Schrittmacherpotentiale regionalisieren sich ab dem späten 9-Somiten-Stadium auf die Atriumsabschnitte beider Seiten (FUJII et al., 1981 b; KAMINO et al., 1981). Da in diesem Stadium die regionale Priorität ihrer verschiedenen Areale als Impulsgeber noch flexibel ist, kann es zum Wechsel der Schrittmacherfunktion vom linken auf das rechte Präatrium - sog. " switching phenomen " - oder zur unabhängigen Aussendung von Schrittmacherpotentialen beider Atriumanlagen - sog. " double input " oder " double pacemaker " - kommen (SAKAI et al., 1983; JANSE et al., 1976). Auf diese Weise ist es möglich, daß jeweils ein Teil des Ventrikelmyocards von den Schrittmacherzellen des linken bzw. rechten Präatriums gesteuert wird (GOSS et al., 1942); die Ausbreitungsrichtung der Impulswellen ändert sich in solchen Fällen entsprechend ihres Entstehungsortes (SAKAI et al., 1983). Auch die retrograde Ausbreitung vom Ventrikel auf das Atrium ist möglich (LIEBERMANN & CARVALHO, 1965 b).

Bei an ihrer Fusion gehinderten Herzprimordien setzt jedes Atriumäquivalent eigene Rhythmusimpulse für den betreffenden Ventrikelabschnitt (YADA et al., 1985). Die in frühen Entwicklungsstadien höhere Impulsfrequenz der linken Halbanlage spricht für die Übernahme der Schrittmacherfunktion durch Gewebeteile des gleichseitigen Präatriums (KAMINO et al., 1981; FUJII et al., 1981 c; YADA, 1985).

Die Ausbreitung der Aktionspotentiale verläuft von caudal nach cranial. Wenn sich nach 48 - 52 stündiger Bebrütungszeit (19-Somiten-Stadium *) der Sinus venosus formiert, kommt es hier zur endgültigen Lokalisation des Schrittmachers. Die den Atriumspotentialen in ihrer Eigenschaft als Schrittmacher bis dahin vorausgegangene diastolische Depolarisation bleibt jetzt aus (DE HAAN, 1959; ARGÜELLO et al., 1986).

Die Qualitäten der Aktionspotentiale beim Hundefetus verändern sich linear

Spezies	H u n d	M e n s c h
Gestationsalter	18 bis 55 Tage	7 bis 12 Wochen
Ruhepotential	-65 bis -85 mV	-70 bis -85 mV
Amplitude	100 bis 120 mV	110 mV
Potentialdauer	(15 bis 156 msec.) ¹⁾ 75 bis 236 msec.	185 bis 300 msec.
V _{max}	200 bis 550 V/sec.	_____
Quelle	DANILO et al. 1984 ²⁾	TUGANOVSKY & CEKANSKY 1971

Tabelle 1: Potentialmeßwerte für Hund und Mensch nach DANILO et al., 1984 und TUGANOVSKY & CEKANSKY, 1971. ¹⁾ Werte bei 50 % Depolarisation, ²⁾ Durchschnittswerte der jeweiligen Daten für die angegebenen Altersgrenzen

* SISSMAN, 1970

altersabhängig (DANILO et al., 1984). Beim menschlichen Fetus verändert sich die elektrische Herzaktivität zwischen der siebten und zwölften Entwicklungswoche nicht (TUGANOVSKI & CEKANSKY, 1971, s. Tab. 1). Beim Rattenfetus ist in der zweiten Gestationshälfte ein Anstieg des Ruhepotentials von 40 auf 80 mV, eine gleichzeitige Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit und eine sich zur Herzfrequenz invers verhaltende Potentialdauer feststellbar (COUCH et al., 1969). Die fetale Herzfrequenz nimmt bei Mensch (4,5 - 18,5 cm SSL) (WALKER, 1974) und Pferd mit Fortdauern der Gravidität ab (KÄHN & LEIDL, 1987).

Die elektrokardiographischen Zustandsbilder 58 Stunden alter Hühnerembryonen und menschlicher Feten in der siebten Entwicklungswoche sind mit denen adulter Herzen vergleichbar (HOFF et al., 1939; TUGANOVSKIY & CEKANSKY, 1971). Von spezialisierten Zellen in der Sinusregion (Pacemaker-Zellen) breiten sich die Impulse radial in breiten Fronten über die Atrien aus und setzen sich auf die Ventrikel fort (BRUSCA & ROSETTANI, 1973; JANSE et al., 1976). An der Grenze zwischen Atrium und Ventrikel ist die Impulsausbreitung verlangsamt (LIEBERMANN & CARVALHO, 1965 b; VAN MIEROP, 1967; GENNSER & NILSSON, 1970). Beim Hühnerembryo entstehen hier nach 45 bis 49 stündiger Bebrütungszeit (16 Somiten) spezifische AV-Kanal-Potentiale mit zögerndem Spannungsanstieg und langer Potentialdauer (ARGÜELLO et al., 1986). Durch die Bildung der Herzscheife aus der zuvor gestreckten Anlage gelangt der vormals cranial vom Atriumsmetamer gelegene Ventrikel nach ventral und caudal (s.o.); dadurch wird die P-Welle im EKG umgekehrt (HOFF et al., 1939). Durch die sich verändernden Relationen der Ventrikelmassen kommt es außerdem zu Veränderungen des QRS-Komplexes (MATSUI & SAWAZAKI, 1979).

2.2.2.2 Phasen der frühembryonalen Herzmechanik

Zu ersten Kontraktionen ist das Myocard von Hühnerembryonen im späten Neun- bzw. ab dem 10-Somiten-Stadium befähigt (SABIN, 1920; JOHNSTONE, 1925; PATTEN & KRAMER, 1933; PATTEN, 1949; VAN MIEROP, 1967; HIROTA et al., 1979; FUJII et al., 1980 und 1981 b; SAKAI et al., 1983).

Beim Rattenembryo beginnen sie im 3-Somiten-Stadium im linken Herzschlauch an der ventrikulären Seite der späteren Atrioventrikulargrenze (GOSS, 1938 und 1942). Das Myocard stellt in diesem Stadium noch eine bilateral dachrinnenförmige Gewebsverdichtung des Mesoblasten dar (GOSS, 1952).

Bei Amblystoma sind zu Beginn des Kontraktionsgeschehens die cranialen Abschnitte beider Antimeren zum gemeinsamen Ventrikel verschmolzen und das Myocard des sich formierenden Atriums ventral fusioniert (COPENHAVER, 1939). Letzteres ist bei keiner der untersuchten Spezies an den initialen Kontraktionen der Herzanlage beteiligt. Das Myocard läßt, wenn es seine ersten zuckenden Bewegungen ausführt, noch keine Fibrillenstreifung erkennen (JOHNSTONE, 1925; GOSS, 1938; COPENHAVER, 1939).

Im Gegensatz zum Rattenembryo treten die ersten Zuckungen beim Hühnerembryo sowohl an normal fusionierten als auch an in vitro entwickelten Halbherzen stets in der rechten Ventrikelregion auf. Gemeinsam ist beiden Spezies wiederum die höhere Kontraktionsrate der linken Seite bis der Sinus venosus die Schrittmacherfunktion übernimmt und selbst in die Bewegungsabläufe des Herzschlauches einbezogen wird (SABIN, 1920; GOSS, 1938; DE HAAN, 1959; YADA et al., 1985). Wenn durch Fusion zunächst das gemeinsame Atrium entsteht, nehmen die Kontraktionen ihren Ausgang von hier. Dadurch kommt es neben einer

Frequenzzunahme auch zu Veränderungen im Ablauf der Myocardbewegungen. Aus den anfänglichen Zuckungen werden pulsierende Verkürzungen des Herzschauches und schließlich peristaltische Bewegungen, die das Blut von caudal nach cranial durch den Herzschauch treiben (PATTEN & KRAMER, 1933).

Im Wesentlichen bleibt dieser Transportmechanismus auch durch die Bildung der Herzschleife unverändert. Das Blut durchströmt nach wie vor die gesamte Länge des Herzschauches von dessen venösem zum arteriellen Abschnitt. Zwischen den paarig erhaltenen Ein- und Ausflußbahnen bleiben die Blutströme auch vor der Entstehung der Septen voneinander getrennt. Zwischen den beiden laminären Strömungen bestehen " seitendruckfreie Zonen " mit verlangsamter Flußgeschwindigkeit. Die Lage dieser Zonen deckt sich mit den Lokalisationen der später entstehenden Endocardleisten und Septen (GOERTTLER, 1954). In Ermangelung eines Klappenapparates kommt es aber vorerst noch zum partiellen Reflux der Blutsäule während der Erschlaffungsphase. Am Anfang des dritten Bebrütungstages (48 - 50 Std.) werden die Bewegungen der Blutkorpuskeln seichter und ihr Rückfluß wird durch eine bis zum Verschuß reichende Einengung des Endothelrohres verhindert (PATTEN et al., 1948; RUCKMAN et al., 1981). Diese wird durch eine Verengung des Myocardschauches herbeigeführt. Durch die zellfreie Herzgallerte wird sie auf das wesentlich engere Endothelrohr des Herzschauches übertragen und dessen Lumen dadurch vollständig verschlossen (BARRY, 1948; GOSS, 1952).

Neben der Herzfrequenz nehmen beim Hühnerembryo im Entwicklungsabschnitt von 13 bis 24 Ursegmenten (43 - 53 Std.) auch das Diastolen- und Schlagvolumen sowie die Auswurfmenge (engl. cardiac output) zu (RUCKMAN et al., 1981).

Jeder Abschnitt der schlauchförmigen Herzanlage hat seine eigene Rhythmik. Querdurchtrennungen bewirken am sinusfernen Segment einen

Rückfall der Impuls- und Pulsationsfrequenzen. Dabei geht im arterienseitigen Fragment die Schrittmacherfunktion auf das am weitesten caudal erhaltene Metamer über. Die Impulshäufigkeit fällt unter dessen ursprünglichen Eigenrhythmus zurück, während das sinuswärtige Stück die einmal erworbene Frequenz unverändert beibehält (PATTEN & KRAMER, 1933; COPENHAVER, 1939; FUJII et al., 1981 c; ARGÜELLO et al., 1986).

2.3 Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem

2.3.1 Makroskopie

2.3.1.1 Sinusknoten

Der Sinusknoten (SK) oder Sinuatrialknoten (Nodus sinuatrialis) wurde von Arthur KEITH und Martin FLACK im Jahre 1907 erstmals bei verschiedenen Spezies beschrieben und nach ihnen auch als Keith-Flack'scher Knoten bezeichnet. Er liegt beim adulten Menschen (KEITH & FLACK, 1907), sowie bei neugeborenen Säuglingen (ANDERSON et al., 1978), Affen ("Macacca rhesus" - NONIDEZ, 1943), Rind (SHANER, 1929; HAYASHI, 1962), Kaninchen (BOJSEN-MØLLER & TRAUNUM-JENSEN, 1972), Ratte (HALPERN, 1955), Maus (VAN MIEROP & GESSNER, 1970), Maulwurf ("Mogera wogera" - KIKUCHI, 1976), Huhn (KIM & YASUDA, 1979) und Hundewelpen (NONIDEZ, 1943) an der Einmündungsöffnung der Vena cava cranialis in den rechten Herzvorhof. Die Hauptmasse liegt etwas oberhalb der Crista terminalis in der Wand der Vena cava cranialis (SHANER, 1929; MUIR, 1951; BOJSEN-MØLLER & TRAUNUM-JENSEN, 1972; VIRAGH & PORTE, 1973).

Seine Form wird als halbmond- oder hufeisenförmig (WALLS, 1947; HALPERN, 1955) bzw. aus einem vorderen Kopfteil und einem seitlich am Sulcus terminalis gelegenen Schwanzteil bestehend beschrieben (NONIDEZ, 1943; LEV & WATNE, 1954 ; ANDERSON et al., 1976). Der SK ist bei Kaninchen und Fledermäusen schlank und langgezogen, während er bei Ungulaten und Primaten gedrungener erscheint (TRUEX & SMYTHE, 1965).

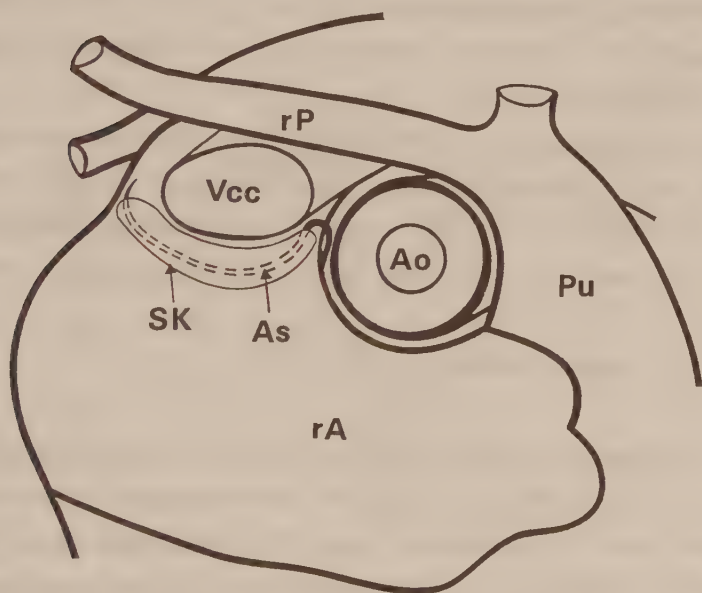


Abbildung 3: Lokalisation und Gefäßversorgung des Sinusknotens bei einem menschlichen Fetus von 48 mm Scheitel-Steiß-Länge (umgezeichnet nach NAVARATNAM, 1965). Ao = Aorta, As = Arteria sinuauricularis, Pu = Truncus pulmonalis, rA = rechtes Herzohr, rP = rechte Arteria pulmonalis, SK = Sinusknoten, Vcc = Vena cava cranialis.

Zwischen den Schrittmacherzellen (pacemaker cells, p-cells) des Sinusknotens und die Vorhofmuskulatur ist eine Übergangszone (T-Zone, transitional zone) aus radiär angeordneten Zellsträngen eingeschaltet (TRUEX & SMYTHE, 1965; VIRAGH & PORTE, 1973). Die Muskelfasern des SK bilden ein plexiformes Netzwerk, dessen Maschen reichliche Mengen kollagenen und elastischen Bindegewebes enthalten (LEV & WATNE, 1954; HALPERN, 1955; TRUEX & SMYTHE, 1965). Eine vollständige Bindegewebsscheide besteht nicht; lediglich beim Rind ist der endocardwärts gerichtete Knotenausläufer von Bindegewebe umgeben (SCHIEBLER et al., 1972).

Die Bindegewebsmatrix des Sinusknotens enthält zahlreiche Nervenfasern, die in der Nachbarschaft von Gefäßen besonders deutlich werden (HAYASHI, 1962). Im Zentrum oder an seiner Oberfläche verläuft die Sinusknotenarterie (KOCH, 1909; JAMES, 1970; SCHIEBLER et al., 1972).

2.3.1.2 Atrioventrikularsystem

Das Atrioventrikularsystem setzt sich aus dem Atrioventrikularknoten (Nodus atrioventricularis), dem auriculoventrikulären (KEITH & FLACK, 1906) oder atrioventrikulären (FAHR, 1908; MÖNCKEBERG 1908 u. 1913) Bündel (Truncus fasciculi atrioventricularis, syn. Fasciculus commune oder His'sches Bündel) und dessen Aufteilung in einen linken und rechten Tawaraschenkel (Crus dexter bzw. sinister) zusammen (RHODIN, 1961). Die Purkinjefasern stellen die Endaufzweigungen des atrioventrikulären Erregungsleitungssystems dar (MÖNCKEBERG, 1921). Seine einzelnen Abschnitte sind in der genannten Reihenfolge kontinuierlich miteinander verbunden (Lev et al., 1951). In der Basis des Vorhofseptums liegt der AV-Knoten, dessen räumliche Beziehungen zum Sinus coronarius und zum Trigonum fibrosum brauchbare Anhaltspunkte für seine Identifizierung

liefern (TRUEX & SMYTHE, 1965). In dem Maschenwerk seiner Zellen nimmt das atrioventrikuläre Überleitungsbündel seinen Ausgang und durchzieht in distaler Richtung den Anulus fibrosus. Kurz nach seinem Durchbruch teilt sich das Bündel beim Säugetier in einen rechten und linken Schenkel, die, unter dem Endocard des interventrikulären Septums gelegen und durch eine Bindegewebsscheide von dessen Muskulatur getrennt, allmählich

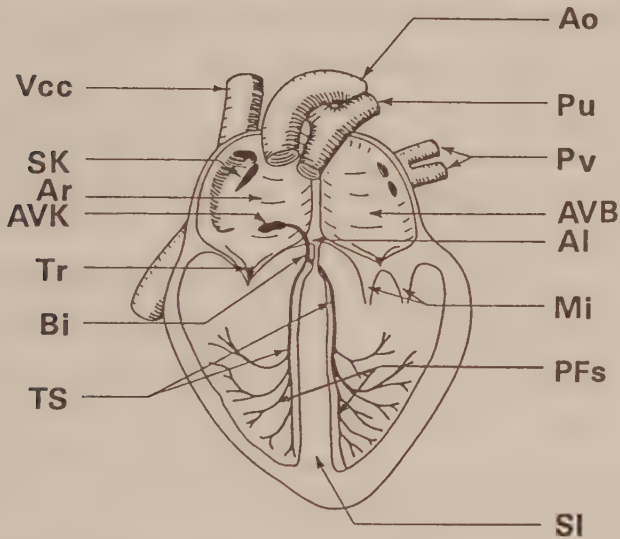


Abbildung 4. Schematische Darstellung der Topographie des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems im Säugetierherzen (nach VIRGAH & CHALLICE, 1983, Benennungen geändert).

Ao = Aorta, Ar = rechtes Atrium, AI = linkes Atrium, AVB = Atrioventrikulärbündel, AVK = Atrioventrikularknoten, Bi = Bifurkation des His'schen Bündels, Mi = Mitralis, PFs = Purkinjefasern, Pu = Pulmonalarterie, Pv = Pulmonalvenen, SI = Septum interventriculare, SK = Sinusknoten, Tr = Trikuspidalis, TS = Tawaraschenkel, V.c.c. = Vena cava cranialis.

auseinanderweichen. Der rechte Schenkel gibt an der Abzweigung des Moderatorbandes (*Trabecula septomarginalis*) nur einzelne Fasern zum umliegenden Myocard ab, während seine Hauptmasse sich ohne weitere Aufzweigungen via Moderatorband zur vorderen Papillarmuskelgruppe fortsetzt und Zweige an die Kammerwand abgibt. Der linke Schenkel teilt sich bald nach seinem Ursprung an der Bifurkation in eine vordere und hintere Bündelgruppe, die dann herzsitzenwärts verlaufen, um entweder zur lateralen Kammerwandmuskulatur oder den Papillarmuskeln des linken Ventrikels zu ziehen (KEITH & FLACK, 1906; FAHR, 1908; NONIDEZ, 1943; BOJSEN-MØLLER & TRAUNUM-JENSEN, 1972). Das gesamte atrioventrikuläre Segment ist von einer lockeren Bindegewebsscheide umgeben, die aus kollagenen Fibrillen und Fibroblasten aufgebaut ist (MORAVEC & MORAVEC, 1982).

Die Aufzweigungen des linken Schenkels können beim Menschen auch in den sog. abnormen Sehnenfäden der linken Kammer zu den Papillarmuskeln ziehen (MÖNCKEBERG, 1908). Der übereinstimmende Verlauf der linksventrikulären Trabekel und des ventralen Astes des linken Tawaraschenkels soll die Analogie dieser Trabekel mit dem Moderatorband der rechten Herzkammer bestätigen (BERSCH, 1973).

Ein dritter sog. Septumschenkel ist typisch für das Erregungsleitungssystem der Vögel und zieht zu den Ostien der ventrikulären Ausflußbahnen (SANDERS et al., 1986).

Die Purkinjefasern verzweigen sich sowohl im Kammerseptum, als auch in den Wänden der Ventrikel. Hier wie dort können sie direkt unter dem Endocard (subendocardialer Plexus) oder als sog. myocardialer Plexus tiefer in der Muskulatur der Kammerwände verlaufen (NANDY & BOURNE, 1963). An ihren freien Enden stellen die Purkinjefasern den Kontakt des Erregungsleitungssystems mit der Ventrikelmuskulatur her (FAHR, 1908).

2.3.2 Organo- und Histogenese des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems

2.3.2.1 Lichtmikroskopische Untersuchungen

Eine Übersicht über die Anlage der einzelnen Teile des RB/ELS bei verschiedenen Spezies enthält Tabelle 13, S. 73.

2.3.2.1.1 Sinusknoten

Die Differenzierung des Sinusknotens ist ein relativ spätes onthogenetisches Ereignis (PARKASH, 1960; ANDERSON et al., 1976). Seine Zellen entstammen dem Sinus venosus (JAMES, 1970). Ihre zytomorphologischen Charakteristika sind erst um den Geburtszeitpunkt herum definitiv ausgeprägt. Die Identifizierung der embryonalen SK-Anlage bereitet daher einige Schwierigkeiten und ist vielmehr anhand ihrer Lokalisation und Dichte, als durch die histomorphologische Andersartigkeit der Zellen möglich (WALLS, 1947).

Beim Rinderfetus ist der Sinusknoten lichtmikroskopisch frühestens mit einer Scheitel-Steiß-Länge von 90 - 100 Millimetern darstellbar. Am wenig jüngeren Fetus wird seine Entstehung durch die Akkumulation von Nervenzellen und -fasern an der ventromedialen Oberfläche der Vena cava cranialis, unmittelbar über dem rechten Atrium, angekündigt (SHANER, 1929; RAWLINSON, 1931). Beim Schaf differenziert er sich mit einer SSL von 10,6 mm (MUIR, 1951) und bei Mäusefeten läßt sich seine Anlage bis zu einem Gestationsalter von bis zu 10 1/2 Tagen (VAN MIEROP & GESSNER, 1970; HEINTZBERGER, 1973 und 1974) bzw. 12 Tagen (CHALLICE & VIRAGH, 1980; VIRAGH & CHALLICE, 1980) zurückverfolgen. Sein Primordium ist bei Hühnerembryonen am 4. Bebrütungstag in der

rechten Wand des Sinus venosus angelegt und läßt sich am 6. Entwicklungstag als Sinusknoten in der Basis der rechten Venenklappe nachweisen (KIM & YASUDA, 1980).

Beim Menschen kündigt sich die Entstehung des SK in der Basis der beiden Sinuskappen in Form runder Zellanhäufungen bei einer Scheitel-Steiß-Länge von 10 mm an (WALLS, 1947).

Unterhalb dieser Grenze setzt sich die Muskulatur des Sinus venosus aus einer einheitlichen Population zusammen, deren Zellen noch keinerlei Querstreifung aufweisen (NAVARATNAM, 1965; ANDERSON et al., 1978). Bei Embryonen zwischen 12 und 16 mm SSL liegt im vorderen Verschmelzungsbereich der Venenklappen eine zylinderförmige Zellanhäufung unter dem Epicard, die sich bis zur Einmündung der caudalen Hohlvene ausdehnt. Von den einander gleichenden Zellen der Vena cava cranialis, des rechten Atriums und der Valvulae venosae unterscheiden sich dessen Zellen durch ihre geringere Größe und ihre Anordnung in der Art eines lockeren Netzwerkes.

Ähnlich ist das Bild bei Mäuseembryonen, deren Sinusmuskulatur erstmals am 10. Entwicklungstag eine Myofibrillenquerstreifung erkennen läßt. Am 11. Tag p.c. entsteht ventromedial an der rechten Kardinalvenenöffnung eine lockere Anhäufung von Zellen, die sich von den benachbarten Atriumsmioblasten durch einen weniger gut entwickelten Fibrillenapparat unterscheiden. Dieser ist ohne Ausrichtung in den Randzonen des Zytoplasmas verteilt (VIRAGH & CHALLICE, 1980).

Aus diesen Zellakkumulationen differenziert sich der Sinusknoten, der sich aus polygonalen, pseudoepithelartigen Zellen zusammensetzt und zunächst nur wenig peripher gelegenes Bindegewebe aufweist (LICHNOVSKY et al., 1979; CHALLICE & VIRAGH, 1980; OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980).

SHANER (1929) beschreibt ihn beim Rinderembryo von 120 mm SSL als ein unregelmäßiges und stark vakuolisiertes Synzytium, dessen Zellen sich später (300 mm) in einem weitmaschigen System zu Strängen zusammenfinden. Sie erscheinen nun geschwollen und die Zellgrenzen schärfer als zuvor; es entsteht das Bild einfacher embryonaler Myozyten zur Zeit der Myofibrillogenese. Erst mit 550 (SHANER, 1929) bis 650 mm SSL (SCHIEBLER et al., 1972) zeigen sich gestreifte Myofibrillen in den Strängen des Knotengewebes, die ohne Beziehung zu den Zellgrenzen im Zytoplasma verteilt liegen.

Die Kerne der Knotenzellen sind kleiner als diejenigen der Vorhofmyozyten und von rundlich ovoider Gestalt. Bei Schaf und Mensch nehmen sie Farbstoffe stärker an als die Zellkerne im Arbeitsmyocard (SHANER, 1929; WALLS, 1947; MUIR, 1951; HEINTZBERGER, 1974).

Gegen Ende der fetalen Entwicklung wird an der Peripherie des Sinusknotens eine Übergangszone deutlich, deren Zellen weniger dicht angeordnet und länger als diejenigen im Zentrum des Knotens sind (JAMES, 1970; ANDERSON et al., 1978). Diese Zellen nehmen direkten Kontakt zu den Atriumsmyozyten auf und stellen auf diese Weise die Verbindung zwischen den Vorhof- und Schrittmacherzellen her (NAVARATNAM, 1965; CHALLICE & VIRAGH, 1980).

Die Größe des Sinusknotens nimmt in Bezug zum Atrium mit fortschreitendem Entwicklungsalter immer mehr ab; die Entwicklung seiner Bindegewebsmatrix setzt sich auch postnatal noch fort. (LEV & WATNE, 1954; NAVARATNAM, 1965; VAN MIEROP & GESSNER, 1970; ANDERSON et al., 1978).

Eine der Anlage des Sinuatrialknotens morphologisch sehr ähnliche Struktur ist bei Mäuseembryonen an der ventromedialen Seite der linken Kardinalvenenöffnung beschrieben worden. Dieses Pendant zum rechtsseitigen Sinusknoten ist nur vorübergehend (11. bis 14. Tag p.c.)

vorhanden. Es wird von einer kleinen Arterie durchzogen (HEINTZBERGER, 1973 und 1974). Durch die Einbeziehung des linken Sinushornes in das Dach des Vorhofes verliert diese Zellanhäufung ihre Abgrenzbarkeit und wird in das Myocard des Atriums integriert (VIRAGH & CHALLICE, 1980 ; CHALLICE & VIRAGH, 1980).

2.3.2.1.2 Atrioventrikularsystem

Im Anfangsstadium der Herzscheifenbildung unterscheidet sich am Übergang des noch unvollständig fusionierten Atriums zum Ventrikel eine schmale Zone radiär und zirkulär angeordneter Myoblasten vom übrigen Myocard der Herzanlage (ARGÜELLO & SERVIN, 1981; ARGÜELLO et al., 1986). Dabei handelt es sich um den aus einer Innen- und einer Außenschicht bestehenden Atrioventrikularkanal, der dem Ohrkanal phylogenetisch älterer Formen (KEITH & FLACK, 1907) entspricht. Die Länge des AV-Kanals und seine histologische und zelluläre Struktur sind lokalisationsabhängig verschieden. Die Zellen erscheinen heller und größer als andere Herzmyoblasten und sind im dorsalen Teil der Zirkumferenz besonders auffällig. Bei Mensch und Schaf liegen an dieser Stelle die Zellen der inneren Lage parallel zur longitudinalen Achse des AV-Kanals (MUIR, 1954; NAVARATNAM, 1965). Beim Mäusefetus erreicht die Wand hier die doppelte Stärke wie ventral und ist aus großen (20 μm) polygonalen Zellen mit deutlicher PJS-Reaktion aufgebaut (VIRAGH & CHALLICE, 1977 a). Wenn die äußere Zellage hier durch vakuolige Degeneration zugrunde geht und die Wand des Atriums sich trichterförmig in den Ventrikel einsenkt, nimmt die Innenschicht Kontakt zu den ventrikulären Trabekeln, insbesondere zu denjenigen des sich formierenden Septum interventriculare, auf (VIRAGH & CHALLICE, 1977 a u. b; MARINO et al., 1979). Am freien Rand des Kammerseptums entsteht aus einem besonderen

Zellsaum des His'sche Bündel (WALLS, 1947; ANDERSON & TAYLOR, 1972; ANDERSON et al., 1976; VIRAGH & CHALLICE, 1977 b). Seine Zellen ähneln bei Ratte und Maus denen der intermetamerale Muskelringe früherer Stadien (TOTH & SCHIEBLER, 1967). Im AV-Bündel des Frettchens werden die Myoblasten des Atrioventrikularkanals durch kleinere Zellen ersetzt (MARINO et al., 1979; MARINO & SEVERDIA, 1983).

Beim menschlichen Embryo zwischen 10 und 16 mm SSL läßt sich das ventrikelseitige Ende entlang des freien Septumrandes verfolgen, bis es sich in dessen Muskulatur mit dem Arbeitsmyocard vereint (NAVARATNAM, 1965). Schon sehr früh (10 mm SSL) treten Gewebsspalten zwischen dem Bündel und dem umliegenden Myocard auf. Anzeichen für die Entstehung einer Bindegewebsscheide liegen bis 16,5 mm SSL nicht vor (WALLS, 1947). Am AVB des Mäusefetus beginnen am 12. d.p.c. Bindegewebszellen zu proliferieren, zwischen denen in kleinen Kapillaren auch Blutzellen anzutreffen sind (VIRAGH & CHALLICE, 1977 b). Beim Schafsfetus erscheint das Atrioventrikulärbündel hinter dem dorsalen Endocardkissen in Form heller Zellstränge, die nach dorsal zum caudalen Rand des Vorhofseptums ziehen. Ab 20 mm SSL wird es zunehmend von Bindegewebe eingefäßt (MUIR, 1954).

Zwischen den Differenzierungsbeginn des AV-Bündels und seine bindegewebige Isolierung schiebt sich als wesentlicher Schritt der Cardiogenese die Entstehung des Herzskeletts (s.o.) ein. Eine vollständige Diskontinuität entsteht dabei zunächst nur in der ventralen und lateralen Muskulatur des AV-Kanals. An der dorsalen Kommissur bleiben vorläufig noch mehrere Muskelzüge zwischen Vorhof- und Ventrikelmyocard erhalten (MÖNCKEBERG, 1913 u. 1921; TRUEX et al., 1978; MARINO et al., 1979; VIRAGH & CHALLICE, 1982). Nachdem sich der atrioventrikuläre Klappenapparat und die Pars membranacea des Ventrikelseptums gebildet haben, verläuft das AV-Bündel rechts an der Basis des septumständigen

Trikuspidalissegels vorbei nach distal. Nach Erreichen der Grenze zwischen dem muskulösen und membranösen Septumsabschnitt folgt sein Verlauf dieser Linie ein Stück weit, bevor es sich in die beiden Tawaraschenkel (engl. bundle branches) aufzweigt. Die embryonale Anlage des Crus sinister ist auffälliger als die rechte; beide verschmelzen mit den Trabekeln, die links vollständig ins Kammerseptum aufgenommen werden. Im rechten Ventrikel bleibt das Moderatorband als solider Muskelzug bestehen und überspannt dessen Cavität zwischen der Septummitte und der äußeren Ventrikelwand. In diesem Trabekelderivat verläuft der distale Abschnitt des rechten Tawaraschenkels. Dieser teilt sich erst auf, wenn er die freie Ventrikelwand erreicht hat (WALLS, 1947; MUIR, 1954; NAVARATNAM, 1965; VIRAGH & CHALLICE, 1977 b u. 1982). Die fächerartige Auffaserung des linken Tawaraschenkels ist beim menschlichen Embryo von einer Scheitel-Steiß-Länge von 25 mm an gut zu erkennen (CHUAQUI, 1973). ANDERSON & TAYLOR (1972) fanden die proximalen Schenkelabschnitte erst von einer SSL von 28 mm an. Sie beschreiben die histologische Differenzierung des Atrioventrikulärbündels ab 20 mm SSL. In derselben Arbeit wird das His'sche Bündel und der linke Tawaraschenkel eines Embryos von 11 mm SSL dargestellt.

Das präsumptive Gebiet für die Differenzierung des AV-Knotens liegt hinter dem dorsalen Endocardkissen im Bereich des Sinus coronarius und der Basis des Septum primum (CHUAQUI, 1973). Bei menschlichen Embryonen (7,0 - 11,5 mm SSL) weist die rechte Atriumwand in unmittelbarer Nachbarschaft des Koronarsinus eine Verdickung auf. Hier entsteht zwischen 10 und 16 mm SSL der Atrioventrikulärknoten als unregelmäßige Anhäufung lockerer Muskelzellen (NAVARATNAM, 1965). Beim Schafembryo beginnt sich der AV-Knoten mit einer SSL von 11 bis 12 mm zu differenzieren. Im Laufe der Fetalentwicklung nimmt seine auf

das Herzgewicht bezogene relative Größe etwa um das 13-fache (s. Tab. 2) ab (MUIR, 1954).

Eine doppelte Anlage des Atrioventrikularknotens ist bei menschlichen Embryonen von 6 bis 7 mm SSL (TRUEX et al, 1978), und beim Frettchen (MARINO et al., 1979; MARINO & SEVERDIA, 1982) beschrieben. In der dorsalen Wand des Atriums liegen oberhalb der AV-Kanal-Verdickung (s.o.) zwei Zellaggregate. Das kleinere rechte ist unterhalb der distalen

SSL in mm	Herzgewicht in Gramm	Vol.-AVK in mm	<u>Vol.-AVK</u> Herzgew.
12	0,02	0,0028	0,13
23	0,038	0,0048	0,16
45	0,152	0,013	0,085
95	0,825	0,07	0,085
149	2,85	0,085	0,03
210	5,85	0,24	0,01

Tabelle 2: Absolute und relative Größenentwicklung des Atrioventrikularknotens beim Schaf nach MUIR (1954).

Anheftung der rechten Venenklappe anzutreffen, das linke Primordium liegt unterhalb des Foramen ovale und der Anheftung des Septum primum in enger Nachbarschaft zur Öffnung des linken Sinushornes. Später, beim Menschen zwischen 50 und 100 mm SSL - ist die rechte Anlage nahe der Einmündung des Sinus coronarius und die linke tiefer in der Muskulatur des Vorhofseptums zu finden. Zwischen diesen beiden Komponenten stellen Zellen brückenartige Verbindungen her.

Eine Zweiteilung in diesem Sinne ist beim adulten AV-Knoten nicht mehr erhalten, wenn gleich die topischen Verhältnisse grundsätzlich gewahrt bleiben. Die superfizialen Zellen am rechten oberen Rand des Knotens bilden einen lockeren Verband unter dem Endocard des rechten Atriums und vermischen sich mit dessen Muskulatur. Dabei breiten sich einzelne Fortsätze soweit aus, daß auch das Ostium des Sinus coronarius mit eingefaßt wird (TRUEX & SMYTHE, 1965). Die embryonale linke Anlage nimmt Kontakt zu den tiefer gelegenen Zellen des Vorhofseptums und zum subendocardialen Myocard des linken Atriums auf. Zu dieser tiefer in der Septumsmuskulatur und weiter distal gelegenen Komponente stellt auch das Atrioventrikulärbündel seine hauptsächlichliche Verbindung mit dem Knoten her (TRUEX et al., 1978). Eine trilaminäre Struktur des Atrioventrikularknotens ist beim menschlichen Fetus (ANDERSON & TAYLOR, 1972) und Frettchen beschrieben (MARINO et al., 1979).

Beim adulten Huhn setzt sich der AV-Knoten aus zwei Portionen zusammen (KIM & YASUDA, 1979), deren Herkunft auf die Berührungsstelle der dorsalen Krümmung des AV-Ringes mit der Muskulatur des Bulbo-ventrikularrings zurückgehen soll (KIM & YASUDA, 1980).

Im älteren Schrifttum (ASCHOFF, 1910 a und 1913; MÖNCKEBERG, 1921) wird ein Vorkammer- und Hauptkammerteil unterschieden. Diese beiden Bestandteile des Atrioventrikularknotens sind nicht mit Sicherheit festzustellen (SCHUMMER, 1976). In den älteren embryologischen Arbeiten (KEITH & FLACK, 1906; WALLS, 1947; MUIR, 1954) sind ebenfalls keine Anzeichen für einen zwei- oder mehrfachen Ursprung des AV-Knotens erwähnt.

Eine dem AV-Knoten histomorphologisch sehr nahe kommende Struktur kommt vorübergehend beim Rinderfetus vor. Dieses als " second node like structure " beschriebene Gebilde ist im retroaortalen Bereich der Herz-

basis anzutreffen (SHANER, 1929). Hinweise auf Gewebe im Sinne spezifischer Erregungsleitungsstrukturen in dieser Region finden sich auch in normal entwickelten und malformierten Herzen von Mensch (ANDERSON et al., 1974 u. 1976) und Ratte (MORAVEC & MORAVEC, 1982). Weitere Übereinstimmung besteht mit der Lokalisation des Truncobulbarknotens, der beim Huhn einen integrierten Bestandteil des normalen Erregungsleitungssystems darstellt (KIM & YASUDA, 1979).

2.3.2.1.3 Purkinjefasern

Die Purkinjefasern differenzieren sich erst relativ spät. Bevor sie von den Zellen der Triebmuskulatur unterscheidbar sind, nehmen die Myoblasten der intermetamerale Muskelringe eine histomorphologische Sonderstellung insofern ein, als ihr Zytoplasma noch weniger differenziert ist als in den übrigen Abschnitten der Herzanlage (TOTH & SCHIEBLER, 1967). Die Festlegung eines genauen Zeitpunktes für die Trennung der Differenzierungswege von Arbeits- und Erregungsleitungsmuskulatur ist nicht möglich. Beim Hundefetus lassen sich im ersten Trächtigkeitsdrittel noch keine Purkinjefasern im Myocard unterscheiden. Die Herzmyoblasten haben in diesem Stadium rundliche Gestalt und relativ große Zellkerne. Ihr Zytoplasma enthält neben Myofilamenten und Z-Scheiben-Substanz reichlich Glykogen und einige kleine Mitochondrien (DANILO et al., 1984). Beim Hühnerembryo heben sich zwar schon am 9. Bebrütungstag einzelne Zellen durch ihre Größe von anderen ab, eine sichere Unterscheidung von Myocard- und Purkinjezellen ist aber selbst am 14. Entwicklungstag noch zweifelhaft (BOGUSCH, 1979).

Die ersten Purkinjefasern lassen sich beim Schaf mit einer SSL von 70 mm feststellen. Sie liegen unter dem Endocard der Ventrikel im Bereich der Papillarmuskeln. Die tiefer im Ventrikelmyocard verlaufenden Fasern sind

von einer SSL von 100 mm an zu beobachten (MUIR, 1954). Beim Rinderfetus läßt sich das Purkinjefasersystem in allen Stadien von 7 cm SSL bis zur Geburtsreife mit gleichbleibender Struktur im Septum interventriculare, dem Moderatorband und den Ventrikelwänden verfolgen (FORSGREN & THORNELL, 1981). Beim Mäusefetus erscheinen die PFs erstmals am 15. bis 16. d.p.c. (VIRAGH & CHALLICE, 1982)

2.3.2.2 Ultrastrukturelle Untersuchungen

2.3.2.2.1 Sinusknoten

Die Schrittmacherzellen des Sinusknotens (P-Zellen) sind bedeutend kleiner als Atriumsmyozyten. Ihre Form und Größe variiert beachtlich (TRAUTWEIN & UCHIZONO, 1963). Als Maß für die T-Zellen im Sinusknoten des Affen werden 4 bis 12 μm genannt (VIRAGH & PORTE, 1973).

Angaben über die Größe der Schrittmacherzellen im Sinusknoten verschiedener Spezies enthält Tabelle 3.

Spezies u. Entw.-Alter	• P-Zellen	Quelle
Mensch (7 - 17 mm SSL)	4 - 6 μm	YAMAUCHI, 1965
Mensch u. Hund (adult)	5 - 10 μm	JAMES et al., 1965
Affe (adult)	4 - 6 μm	VIRAGH & PORTE, 1973
Kaninchen (3-12 Monate)	1 - 4 μm	BOJSEN-MÖLLER & TRAUNUM-JENSEN, 1972
Kaninchen (adult)	5 μm	TRAUTWEIN & UCHIZONO, 1963
Maulwurf (adult)	5,8 μm	KIKUCHI, 1976

Tabelle 3: Durchmesser ($\varnothing$) der Schrittmacher - (P) - Zellen im Sinusknoten verschiedener Spezies.

Das organellenarme Zytoplasma nimmt Farbstoffe nur schwer an und erscheint auch in elektronenmikroskopischen Präparationen vergleichsweise hell (HAYASHI, 1962; KIKUCHI, 1976). Der stets zentral gelegene Zellkern ist von rundlicher oder ovoider Gestalt und von einer doppelten Kernmembran umgeben. Sein Inneres wird von feingranuliertem Heterochromatin und einem oder mehreren Kernkörperchen ausgefüllt. Nicht selten nimmt der Kern ein Drittel oder sogar mehr von der Fläche eines Zellanschnittes ein (HALPERN, 1955; JAMES et al., 1966). Eine Größenveränderung der SK-Zellkerne ist beim Ziegenfetus zwischen der 6. und 16. Woche p.c. nicht zu beobachten (SUGI & HIRAKOW, 1986).

Das sarkoplasmatische Retikulum (SR) ist in den P-Zellen adulter Individuen nur mäßig entwickelt und hat beim Rind meistens eine glatte Oberfläche (HAYASHI, 1962). Der Ribosomenbesatz bei Mensch und Hund ist mäßig und das SR nicht sichtbar in der Zelle organisiert. In der Transitionszone richtet es sich zunehmend an den Myofibrillen aus (JAMES et al., 1966). Im Sinusknoten des Affen sollen hier häufiger als im übrigen Myocard raue Abschnitte eines ribosomentragenden Retikulums anzutreffen sein (VIRAGH & PORTE, 1973).

Bei den Feten von Ratte und Mensch besteht das SR aus ovoiden subsarkolemmalen Vesikeln mit rauher Oberfläche (YAMAUCHI, 1965; DOMENECH-MATEU & BOYA-VEGUE, 1975; OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980). Hier kommen auch rosettenförmige Ribosomenaggregate vor, die nicht an das Retikulum gebunden sind. Transversaltubuli, die im Arbeitsmyocard des Schafsfetus ab dem 90. Tag p.c. in regelmäßigen Abständen anzutreffen sind und den Myofibrillen manschettenartig anliegen (SHELDON et al., 1976), gibt es in den Schrittmacherzellen des SK nicht (KIKUCHI, 1976; MASSON-PEVET et al., 1979; OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980).

Nur beim Affen existieren transversale Einziehungen der Zellmembran auf Höhe der Z-Streifen, die den Transversaltubuli anderer Muskelzellen sehr

ähnlich sind (VIRAGH & PORTE, 1973).

Der Golgi-Apparat ist in den Sinusknotenzellen des Rattenfetus (DOMENECH-MATEU & BOYA-VEGUE, 1975) und beim Rind (HAYASHI, 1962) gut entwickelt und im kernnahen Sarcoplasma gelegen. In den P-Zellen von Hund und Mensch fehlt er gänzlich und auch in den Zellen der Transitionszone ist er nur selten anzutreffen (JAMES et al., 1966). Beim Affen schließlich enthalten die Zellen des Sinusknotens kleine Golgifelder, die im Gegensatz zum Golgi-Apparat der Atriumsmyozyten frei von Granula sind (VIRAGH & PORTE, 1973). Auch beim Mäusefetus (16 bis 18 Tage p.c.) sind keine spezifischen Granula in den Schrittmacherzellen eingelagert (EROKHINA & RUMAYENTSEV, 1986).

Beim menschlichen Fetus enthalten die Zellen des Sinusknotens zwar spezifische Granula, diese ist aber ohne Relation zum Golgi-Apparat in den Zellen verteilt und nicht so reichlich wie im Atrium vorhanden (LICHNOVSKY et al., 1979).

Die Mitochondrien sind in den Schrittmacherzellen weniger zahlreich, kleiner und unregelmäßiger geformt als in den Zellen im Atrium. Ihre querverlaufenden feinen Cristae sind einfach gebaut und stehen nicht so dicht wie in den Sarcosomen anderer Herzmuskelzellen. Sie sind im Sinusknoten auch nicht reihenweise zwischen den Sarcomeren angeordnet (SHELDON et al., 1976), sondern liegen in der Umgebung des Zellkerns (DOMENECH-MATEU & BOYA-VEGUE, 1975; OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980). Der kontraktile Apparat ist nur mäßig entwickelt und besteht aus spärlichen, ungeordnet in der Peripherie des Zytoplasmas verteilten Myofilamenten. Diese lagern sich in Gruppen von 30 bis 50 zu kurzen Myofibrillen von geringem Kaliber zusammen (TRAUTWEIN & UCHIZONO, 1963; DOMENECH-MATEU & BOYA-VEGUE, 1975; SHELDON et al., 1976; KIKUCHI, 1976).

In der Fetalentwicklung des Menschen enthalten die Zellen des Sinusknotens bis zu einer Scheitel-Steiß-Länge von 17 mm nur selten Myofilamente. Danach differenzieren sich zwei Filamenttypen unterschiedlichen Kalibers (5 u. 10 nm), von denen die dickeren ungeordnet in unterschiedlichen Richtungen verlaufen, während die feineren Filamente gemeinsam mit Z-Scheiben auftreten. (YAMAUCHI, 1965). Charakteristisch bleibt - auch bei älteren Feten - die auf jeweils zwei bis drei Sarcomeren beschränkte Länge der Myofibrillen (LICHNOVSKY et al., 1979). Ihre Menge nimmt ebenso wie die nur mäßig entwickelte Querstreifung bis zum Ende der intrauterinen Entwicklung noch zu (CAHLICE & VIRAGH, 1980), erreicht aber nie eine solche Ausprägung, wie sie im Arbeitsmyocard des Atriums angetroffen wird (LEV & WATNE, 1954; VAN MIEROP & GESSNER, 1970).

Die Plasmamembran der P-Zellen ist als Einheitsmembran aus einem Innen- und Außenblatt aufgebaut und beim menschlichen Fetus in den Myoblasten des SK und der Ventrikelwand gleich dick (8 - 9 nm). In regelmäßigen Abständen von 6 nm werden die beiden Lamellen durch Querstege miteinander verbunden (YAMAUCHI, 1965). Während das Zytolemm der P-Zellen glatt erscheint, kommt es in der Transitionszone mit fortschreitender Parallelausrichtung der Myofibrillen vermehrt zu Spezialisierungen der Zellmembran (s.u.).

Die glatten Plasmalemmata der gruppenweise zu Bündeln zusammengefaßten P-Zellen liegen über längere Abschnitte dicht beieinander und begrenzen zwischen benachbarten Zellen einen engen Spaltraum von relativ konstanter Weite (10 bis 20 nm). Eine Basalmembran umgibt die einzelnen Zellgruppen und grenzt sie gleichzeitig gegen die Bindegewebsmatrix des Sinusknotens ab. Einfaltungen zwischen die Zellen kommen dort vor, wo der Interzellularspalt eine Weite von 0,5 µm überschreitet. Kollagenfasern

sind bei menschlichen Embryonen zwischen die Zellen des SK nicht vor 20 mm SSL eingestreut.

Zahlreicher als anderswo im Herz kommen an der Peripherie der SK-Zellen in unregelmäßiger Verteilung Vesikel und Invaginationen vor. Diese für die Myozyten des Sinusknotens typischen Pinozytosebläschen (Caveolae) stehen durch stielartige Hälse mit dem Myolemm in Verbindung und erzeugen dadurch eine erhebliche Oberflächenvergrößerung der Zellen (MASSON-PEVET et al., 1979).

Die Zellkontakte zwischen den P-Zellen werden hauptsächlich durch breites Aneinanderliegen ihrer Membranen hergestellt (YAMAUCHI, 1965; JAMES et al., 1966; DOMENECH-MATEU & BOYA-VEGUE, 1975). Spezialisierungen benachbarter Plasmamemmata sind unregelmäßig an den Seiten verteilt und an den Verzweigungen des Zellverbandes häufiger anzutreffen (VIRAGH & PORTE, 1973). Dort können sich mehrere Zellen miteinander verbinden und komplexe Gabelungen bilden (HAYASHI, 1962). Am Übergang zur Vorhofmuskulatur liegen sich Abschnitte verdickter Plasmamembranen gegenüber, an deren Innenseite Myofibrillen in ein unregelmäßig konturiertes, elektronendichtes Band inserieren (TRAUTWEIN & UCHIZONO, 1963). Im Sinusknoten des Kaninchens konnten die Autoren lediglich an 3 von 150 Serienschnitten Desmosomen feststellen. Bei der gleichen Tierart nehmen nach Angaben von MASSON-PEVET et al. (1979) Fasciae adherentes, Desmosomen und Nexus rund 0,2 % der Zelloberfläche (= 1/10 des entsprechenden Flächenanteils bei der Triebmuskulatur) ein. Beim Ziegenfetus sind Nexus zwischen den Zellen des Sinusknotens eher selten und bleiben es auch, während sie in den Zellen des Myocards von der 16. Entwicklungswoche an stark zunehmen (SUGI & HIRAKOW, 1986). Beim Menschen (7 - 17 mm SSL) sind Zonula adherentes und Desmosomen sowohl im SK als auch im Myocard vorhanden (YAMAUCHI, 1965).

Eine Besonderheit besteht beim Rind in Form einzelner oder gruppenweise zwischen den Knotenzellen gelegener glatter Myozyten, deren Durchmesser zwischen 1,5 und 5,0 μm beträgt. Die Innenstruktur dieser Zellen ist mit den Muskelzellen in der Wand der Sinusknotenarterie vergleichbar. Nuclei sind nur selten anzutreffen. Die Zellmembran hat einen geschichteten Aufbau und ist von einer Basalmembran umgeben. An den betreffenden Stellen ist das angrenzende Interstitium besonders reich an elastischen Fasern (HAYASHI, 1962).

Der Übergang von der Schrittmacherzone des SK (P-Zone) in die Muskulatur des rechten Vorhofes ist hinsichtlich der Zytomorphologie fließend. Direkte Kontakte zwischen P-Zellen und Vorhofmuskelfasern sind selten (VIRAGH & PORTE, 1973). Vielmehr haben die Schrittmacherzellen nur untereinander und zu den Zellen der Transitionszone (T-Zone) Kontakt (JAMES et al., 1966). Diese Kontakte werden über Desmosomen hergestellt (JAMES, 1970). Innerhalb der T-Zone können alle Übergangsformen zwischen P-Zellen und Atriumsmyozyten vorkommen. Dabei ist es möglich, daß einzelne T-Zellen am atriumseitigen Ende typische Vorhofmerkmale aufweisen und am gegenüberliegenden Pol denselben Feinbau wie Schrittmacherzellen erkennen lassen. Myofibrillen füllen die Zellen der T-Zone stärker aus als im Zentrum des SK und organisieren sich - parallel zur Oberfläche ausgerichtet - zu größeren Sarcomeren (HAYASHI, 1962; JAMES et al., 1966; TAYLORS et al., 1978).

Auch die Größe der Zellen, sowie Menge und Organisationsgrad anderer Organellen einschließlich der Zellkontakte nehmen mehr und mehr Atriumcharakter an. Die zunehmenden Desmosomen der T-Zellen bilden durch die Verankerung parallel sich formierender Myofibrillen echte Disci intercalares und leiten so zu den für das Atriumsmycard typischen End-zu-End Kontakten über (SHANER, 1929; JAMES et al., 1966 u. 1970).

2.3.2.2.2 Atrioventrikularsystem

Der Atrioventrikularknoten junger Hunde (SANDUSKY et al., 1986), des Menschen (JAMES , 1970) und adulter Fledermäuse (" *Eptesicus fuscus* " BHATNAGAR & SPOONAMORE, 1979) ist ähnlich wie der Sinusknoten aus den eigentlichen Knotenzellen (P-Zellen) und Zellen einer Übergangszone (T-Zellen) zusammengesetzt.

Beim Menschen gehen beide Zelltypen aus den " großen hellen Zellen ", einer durch ihre schlechte Anfärbbarkeit und Größe gekennzeichneten Zellpopulation der embryonalen Herzanlage, hervor (OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980). Bei einer Scheitel-Steiß-Länge von 9 mm besteht die AV-Knoten-Anlage aus einem retikulären Netzwerk, an das sich von außen eine kompaktere Muskellage anschließt. Die Zellen dieser peripheren Zone stellen den Kontakt zur Muskulatur des Atriums her. Am distalen Pol des Knotens erscheint ihr Zellverband etwas aufgelockert und geht in das His'sche Bündel über (YAMAUCHI, 1965).

Beim Rinderfetus entsteht in der zweiten Graviditätshälfte (300 - 625 mm SSL) im Zentrum des Knotens ein Maschenwerk aus einzelligen Strängen (SHANER, 1929), im adulten Herz dieser Tierart besteht seine Hauptmasse aus einem komplizierten Netzwerk, dessen Muskelfasern von einer Basalmembran zu Bündeln von selten mehr als drei Zellen zusammengefaßt sind. Am Übergang in das Atrioventrikularbündel weicht die Gitterstruktur der Fasern einer zunehmend parallelen Orientierung. Die Verbindung zur Vorhofmuskulatur stellen mehrere am hinteren Rand des Knotens austretende Zellbündel her (HAYASHI, 1962). Mit einem Durchmesser zwischen 3,5 und 5 μ m sind die Zellen des adulten AV-Knotens deutlich kleiner als die Myozyten des Atriums (HAYASHI, 1962; TRUEX & SMYTHE, 1965; SANDUSKY et al., 1986).

Ähnliche Größenunterschiede bestehen im embryonalen AV-Knoten des

Menschen (9 mm SSL). Vier bis sechs Monate p.c. haben die Zellen hier einen Durchmesser von etwa 10 μm (YAMAUCHI, 1965). Im Vergleich mit der inneren Zelllage des dorsalen AV-Kanals früherer Entwicklungsstadien (s.o.) sind die Zellen der AV-Knoten-Anlage regelmäßiger geformt und kleiner als jene (VIRAGH & CHALLICE, 1977 b; MARINO & SEVERDIA, 1983, Legende zu Abb. 19). Im AV-Knoten und dem proximalen Teil des AV-Bündels 14 Tage alter Mäuseembryonen sind sie mit 15 bis 17 μm dennoch relativ groß. Weiter distal haben sie den gleichen Querschnitt (8 - 10 μm) wie die Zellen der Triebmuskulatur (VIRAGH & CHALLICE, 1982). Im Atrioventrikulärbündel des Schaffsfetus sind die Zellen bis zu einer Scheitel-Steiß-Länge von 30 bis 40 mm nicht wesentlich größer als im Ventrikelmyocard. Danach nimmt der Zelldurchmesser bis auf 60 μm zu. Die Größe der Triebmuskelfasern von 10 bis 12 μm bleibt unverändert.

Beim Kalb erreichen die Zellen im oberen Abschnitt des rechten Tawaraschenkels Durchmesser von 20 bis 30 μm . Eine Basalmembran faßt jeweils drei bis fünf von ihnen zu 100 μm dicken Bündeln zusammen (ARLUK & RHODIN, 1974). Zwischen die Zellen, die eine solche Faser aufbauen, faltet sich die Basalmembran nicht ein (RHODIN et al., 1961).

Die Zellkerne des Atrioventrikulärknotens und seiner embryonalen Anlage sind rund oder oval. Ihre Form und Struktur läßt keinerlei Unterschiede zu anderen Myocardkernen erkennen (HAYASHI, 1962; OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980). Das Karyoplasma enthält ein oder zwei, beim Mäuseembryo auch mehrere Kernkörperchen (VIRAGH & CHALLICE, 1982). Beim Rinderfetus von über 85 mm SSL entstehen perinucleäre Spalträume, die sich im Laufe der Entwicklung noch erweitern (SHANER, 1929). Die Zellen des His'schen Bündels und der Tawaraschenkel enthalten beim adulten Rind i.d.R. zwei Kerne. Beim Fetus nimmt die Zahl der zweikernigen Zellen ab einer Scheitel-Steiß-Länge von 300 mm zu (SHANER, 1929; RHODIN et al., 1961; HAYASHI, 1962; ARLUK & RHODIN,

1974). Entsprechende Veränderungen sind auch beim Schafsfetus beschrieben. Zellteilungsfiguren wurden bei dieser Tierart im fetalen Atrioventrikularsystem nicht beobachtet (MUIR, 1954). Bei menschlichen Feten sind Mitosen in den Zellen des Erregungsleitungssystems und der Triebmuskulatur gleich häufig anzutreffen (NAVARATNAM, 1965). Im Primordium des AV-Knotens 11 bis 14 Tage alter Mausefeten sind Zellteilungen ein sehr häufiger Befund. Einige der sich teilenden Zellen stellen Bausteine der Gefäßwände dar, die sich im und um den Knoten herum entwickeln (VIRAGH & CHALLICE, 1977 b und 1982).

Im übrigen ist das Sarcoplasma in den Zellen des adulten Atrioventrikularsystems vergleichsweise organellenarm (FAHR, 1908). Beim adulten Rind sind seine Zellen zu über 50 % von Grundplasma ausgefüllt (RHODIN et al., 1961). Bereits die " großen hellen Zellen " der frühembryonalen AV-Knotenanlage beim Menschen (s.o.) unterscheiden sich durch ihre Organellenarmut von der übrigen Herzmuskulatur. Von statistischer Relevanz ist in diesem frühen Stadium allerdings nur der Myofibrillengehalt (OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980).

Die Zellen des AV-Kanals 10-tägiger Mäusefeten enthalten nur wenige Myofibrillen, die vorzugsweise im peripheren Sarcoplasma liegen (VIRAGH & CHALLICE, 1977 a). Am 13. d.p.c. kommen sie in Verbindung mit unregelmäßigen Z-Band-Strukturen auch in den Zellen des primitiven AV-Knotens vor. Im His'schen Bündel und den Zellen der atrionodalen Übergangszone ist der kontraktile Apparat besser entwickelt und hat eine deutliche Längsausrichtung. Die Menge nimmt in den nachfolgenden Entwicklungstagen in allen Teilen des Erregungsleitungssystems noch zu (VIRAGH & CHALLICE, 1982). Bei der adulten Ratte kann der Myofibrillengehalt in benachbarten Zellen des AV-Knotens verschieden sein (MORAVEC & MORAVEC, 1982). Im Arbeitsmyocard des Frettchens lassen sich am 16. d.p.c. dicke und dünne Filamente voneinander unterscheiden.

Am 21. d.p.c. erscheint der kontraktile Apparat der Ventrikelmuskulatur relativ reif; die Myofibrillen zeigen jetzt eine deutliche Bänderung mit Z-, M- und H-Linien. Im AV-Knoten befinden sich die Myofibrillen zu diesem Zeitpunkt noch im Anfangsstadium ihrer Entwicklung und weisen erstmals Z-Streifen auf (MARINO & SEVERDIA, 1982). Beim menschlichen Fetus ist zwischen dem 4. und 6. Entwicklungsmonat der Myofibrillengehalt in Relation zum Zellvolumen wesentlich geringer als in jüngeren Stadien (YAMAUCHI, 1965). In den Fasern des AV-Bündels erscheinen sie erstmals bei einer Scheitel-Steiß-Länge von 40 mm, wobei sie eine Querstreifung noch vermissen lassen (WALLS, 1947). Diese ist auch in späteren Fetalstadien wesentlich schwächer ausgeprägt als im Myocard des Kammerseptums.

Beim Rinderfetus tritt die Querstreifung in den Zellen des AV-Bündels erst kurz vor der Geburt auf. In den Zellen des adulten AV-Knotens ist sie bei dieser Tierart sehr deutlich. Innerhalb einer Zelle können die Myofibrillen in verschiedene Richtungen verlaufen oder sich verzweigen und an anderen Stellen wieder Anastomosen bilden (SHANER, 1929; RHODIN et al, 1961; ARLUK & RHODIN, 1974).

Die Mitochondrien sind ohne Beziehung zum kontraktilen Apparat gleichmäßig im Zytoplasma verteilt; gelegentlich sind sie auch gruppenweise in der Peripherie der Zellen anzutreffen. Ihre Cristae mitochondriales sind gut entwickelt und zeigen beim Kalb z. T. einen tubulären Aufbau (HAYASHI, 1962; ARLUK & RHODIN, 1974).

In den primordialen Zellen des AV-Systems menschlicher Embryonen sind die Sarcosomen variabel gestaltet. Ihr sarcoplasmatisches Retikulum ist in der 15. Gestationswoche gut entwickelt und liegt in Form ovoider Vesikel unter dem Plasmalemm (OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980).

Beim Mäusefetus besteht das SR aus wenigen tubulären Gebilden, deren Oberfläche mit Ribosomen besetzt ist (VIRAGH & CHALLICE, 1977 a).

Im AV-Knoten ist das SR weniger gut entwickelt als in den Zellen des His'schen Bündels (VIRAGH & CHALLICE, 1982). Im Gegensatz zum Mäusefetus hat es im AV-System des adulten Rindes eine glatte Oberfläche und bildet runde, Y-förmige oder längliche Hohlräume (HAYASHI, 1962).

Unabhängig vom sarcoplasmatischen Retikulum liegen beim Frettchen freie Ribosomen und Polyribosomen in den Zellen, die sich an den entstehenden Myofibrillen orientieren (VIRAGH & CHALLICE, 1977 a; MARINO & SEVERDIA, 1983).

Ein Golgi-Apparat ist beim adulten Rind gelegentlich im kernnahen Zytoplasma der AVK-Zellen ausgebildet. Beim Mäusefetus ist er am 10. d.p.c. im Pericaryon der dorsalen AV-Kanal-Zellen konstant vorhanden. Im Atrioventrikularknoten des 13. Entwicklungstages zeigt er sich in Form "borstiger" Vesikel und lysosomenähnlicher Gebilde (VIRAGH & CHALLICE, 1977 a und 1982).

Transversaltubuli gibt es im fetalen Erregungsleitungssystem nicht. Dort, wo sie auftreten, sind sie als sicheres Erkennungsmerkmal für die Ventrikelmuskulatur zu werten. Bei Mensch und Ziege sind sie in den Zellen des Arbeitsmyocards von der 15. bzw. 16. Gestationswoche an vorhanden (OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980; SUGI & HIRAKOW, 1986).

Die Zellwände erscheinen über weite Abschnitte undifferenziert und schließen einen gleichmäßig weiten Interzellularspalt von etwa 20 nm zwischen sich ein. Über Desmosomen, desmosomenähnliche Verbindungen und Fascia adherentes nehmen benachbarte Zellen Kontakt miteinander auf. Nexus nehmen beim Kalb nur etwa 3,3 % des Zellsaumes ein (ARLUK & RHODIN, 1974). Undeutliche Disci intercalares können zwischen den Knotenzellen bei adulten Rind beobachtet werden. Die Myofibrillen sind in solchen Fällen dort, wo ihre Sequenz einen Z-Streifen erwarten ließe, unterbrochen (HAYASHI, 1962).

Im AV-Knoten des menschlichen Fetus stellen die Zellen ihre Kontakte

durch seitliche, einander berührende Fortsätze her (YAMAUCHI, 1965). Daneben kommen auch Zonulae und Fasciae adherentes vor. Im AV-Bündel bestehen zwischen den Zellen nexusartige Verbindungen mit verdichteten Plasmazonen. An solchen Stellen sind Ribosomen und Glykogengranula der Zellmembran eng benachbart (OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980).

Beim Hund beherrschen End-zu-End-Kontakte zwischen den Knotenzellen das Bild. Auch in der Transitionszone sind Seitenkontakte selten (SANDUSKY et al., 1986).

Vor der Differenzierung des AV-Knotens bestehen beim Hühnerembryo zwischen den Zellen des dorsalen AV-Kanals lakunenartige Zwischenräume, die von einer anionischen Matrix ausgefüllt sind (ARGÜELLO et al., 1986). Im Maschenwerk des fetalen AV-Knotens sind bei Mensch, Rind und Maus reichliche Mengen eines kollagenen Bindegewebes enthalten, in dem vereinzelt auch Fibroblasten und elastische Fasern vorkommen (SHANER, 1929; WALLS, 1947; ARLUK & RHODIN, 1974; VIRAGH & CHALLICE, 1982).

Den Kontakt zwischen dem embryonalen Erregungsleitungssystem und dem Ventrikelmyocard stellen vor der Differenzierung der Purkinjefasern die Zellen am terminalen Ende des His'schen Bündels her. Diese verschmelzen mit dem freien Rand des Kammerseptums (MUIR, 1954; NAVARATNAM, 1965; MARINO et al., 1979). Dabei ist zwischen die Fasern des AV-Bündels und denen des Septums eine Übergangszone eingeschaltet, deren Zellen den Vorhofmyoblasten sehr ähnlich sind (YAMAUCHI, 1965). Später erfolgt der fasciculo-ventrikuläre Übergang immer weiter distal. Beim menschlichen Fetus mit 60 mm SSL setzt sich der linke Tawaraschenkel auf halber Höhe des Kammerseptums in besondere, unter dem Endocard gelegene Zellen fort. Diese sind schwächer anfärbbar und etwas größer als die Zellen in den Tawaraschenkeln, ihr Zytoplasma enthält unvollständige Fragmente von Myofibrillen. Ähnliche Zellen stellen auch die Verbindung zwischen dem

Crus dexter und dem Ventrikelmyocard her. Nach Verlust seiner Bindegewebsscheide am Ende des Moderatorbandes verbindet sich der rechte Tawaraschenkel im vorderen Papillarmuskel mit der Ventrikelmuskulatur (NAVARATNAM, 1965).

Die atriumterminalen Fasern des His'schen Bündels nehmen Kontakt mit den Zellen des AV-Knotens auf. Beim Mäusefetus ist die Anfärbbarkeit und Histomorphologie beider Zelltypen an der Berührungsstelle identisch, während beim Rind die Zellen im proximalen Teil des AV-Bündels den Charakter echter Purkinjezellen haben, so daß bei dieser Tierart der Übergang vom AV-Knoten in den Fasciculus commune eher abrupt erscheint. Die Faserbündel des His'schen Bündels treten entweder in den AV-Knoten ein oder ordnen sich parallel zu seiner Oberfläche an. Beim Rind legen sich die Plasmalemmata mit dem für Purkinjezellen üblichen Abstand aneinander und nehmen über desmosomenähnliche Strukturen Verbindung miteinander auf. Häufig liegen dabei zwei oder drei Knotenzellen einer Bündelzelle an. Die Basalmembran überbrückt diese Verbindungsstelle und die Myofibrillen laufen unter Einschaltung der Kontaktzone von Zelle zu Zelle (HAYASHI, 1962; VIRAGH & CHALLICE, 1982).

2.3.2.2.3 Purkinjefasern

Das Strangwerk der Purkinjefasern ist streng zellulärer Natur. Zu Beginn ihrer Differenzierung haben sie den gleichen Durchmesser wie die Myoblasten der Triebmuskulatur; später ist ihre Größe ein brauchbares Merkmal, um sie von diesen zu unterscheiden (OLIPHANT & LOEWEN, 1976; FORSGREN et al., 1980). Beim Schafsfetus mit 70 mm SSL sind die Größenunterschiede bereits signifikant (MUIR, 1954). Im Herz adulter Schafe haben die Purkinjezellen eine Länge von 60 μm und einen Durchmesser von 30 bis 40 μm . Bei Rind und Pferd beträgt er 80 bis

100 μm , wogegen die Fasern des Ventrikelmyocards nur einen Durchmesser von 10 μm haben (MUIR, 1957; SCHUMMER, 1976).

Das klare Sarcoplasma der Purkinjezellen erlaubt beim Rind schon in frühen Fetalstadien (7 - 15 cm SSL) deren eindeutige Unterscheidung von der Ventrikelmuskulatur (FORSGREN et al., 1980). Beim adulten Rind nimmt es einen beachtlichen Teil der Zelle ein und erscheint amorph oder fein granuliert (HAYASHI, 1962).

Die Zellkerne sind bei den Feten von Mensch (WALLS, 1947), Rind (FORSGREN et al., 1980), Schaf (MUIR, 1954) und Huhn (BOGUSCH et al., 1979) größer und runder als Myocardkerne. Beim Hund nimmt ihr

<u>Spezies</u>	<u>Ventrikelmyocard</u>	<u>Purkinjezellen</u>
Mensch	19,0 μm	36,0 μm
Affe	11,8 μm	20,0 μm
Schwein	17,0 μm	40,0 μm
Schaf	14,2 μm	40,8 μm
Rind	20,8 μm	50,0 μm
Hund	16,2 μm	30,0 μm
Katze	11,2 μm	23,2 μm
Ratte	10,2 μm	22,4 μm
Kaninchen	10,6 μm	23,6 μm

Tabelle 4 : Vergleichende Angaben über den Durchmesser von Ventrikelmyozyten und Purkinjezellen Adulter bei verschiedenen Spezies (NANDY & BOURNE, 1963).

Volumen im Vergleich zur Zellgröße im Laufe der Fetalentwicklung ab (DANILO et al., 1984). Gelegentlich kommen in den Purkinjezellen menschlicher Embryonen zwei Zellkerne vor (WALLS, 1947). Beim Rinder- und Schafsfetus wird ihr paarweises Erscheinen in der zweiten Graviditätshälfte zunehmend häufiger (FORSGREN et al., 1980; MUIR, 1954) und beim adulten Schaf enthalten i.d.R. alle Purkinjezellen zwei Zellkerne (MUIR, 1957). Auch in den spezifischen Muskelfasern sechswöchiger Jungputen sind zahlreiche Zellen mit 2 Kernen zu beobachten (CZARNECKI, 1973). Mitosen scheinen für die Vermehrung der Purkinjezellen bei Schaf und Rind keine besondere Rolle zu spielen (MUIR, 1954; FORSGREN et al., 1980).

Das Sarcoplasmatische Retikulum ist nur mäßig entwickelt und bildet in der Nachbarschaft der Zellkerne oder Mitochondrien kleine Aggregate. Zwischen den Zellmembranen und den Z-Scheiben ihnen benachbarter Myofibrillen stellen Tubuli oder Vesikel, deren Oberflächen Ribosomen tragen, Verbindungen her (MUIR, 1957; CAESAR et al., 1958; HAYASHI, 1962; FORSGREN & THORNELL, 1981). Die Purkinjefasern beim Hundefetus enthalten reichliche Mengen rauhen endoplasmatischen Retikulums (DANILO et al., 1984). Bei Hühnerembryonen ist ein Teil der Ribosomen ebenfalls an die Membranen des sarcoplasmatischen Retikulums gebunden. Freie Ribosomen liegen im Zytoplasma der Zellen verstreut und sind besonders zahlreich in der Nachbarschaft von Myofibrillen oder unorganisierten Myofilamenten anzutreffen (BOGUSCH et al., 1979). Transversaltubuli sind beim Rind nur in den Zellen des Ventrikelmyocards, und auch hier erst unmittelbar vor der Geburtsreife zu beobachten (FORSGREN & THORNELL, 1981).

Jede Zelle ist von einer dreischichtigen Zellmembran umgeben. Dort, wo ihr im Zytoplasma Myofibrillen parallel anliegen, zeigt sie regelmäßige, auf die Z-Scheiben gerichtete Einziehungen. Dadurch entsteht ein arkaden-

artiges Verlaufsbild (CAESAR et al., 1958; HAYASHI, 1962; PAGE et al., 1969). Beim Schaf weist die dem Interstitium zugewandte Längsseite häufig knopf- oder stielartige Projektionen auf (PAGE et al., 1969). An anderen Stellen treten benachbarte Zytolemmata weit auseinander und lassen zwischen den Zellen große Lakunen entstehen (CAESAR et al., 1958; HAYASHI, 1962).

Eine Basalmembran faßt jeweils zwei bis sechs Zellreihen zu einer Purkinjefaser zusammen (MUIR, 1957; OLIPHANT & LOEWEN, 1976). Dadurch erhalten die interstitiumseitigen Zellflächen ein dreilagiges Sarcolemm, das sich von innen nach außen aus der Plasmamembran, einem Zwischenspalt, der gering größer als der Interzellularspalt ist, und der Basalmembran zusammensetzt. An der Außenfläche der Basalmembran inserieren kollagene Fasern der interstitiellen Bindegewebsscheide, in der neben Blutkapillaren auch Verzweigungen unmyelinisierter Nervenfasern verlaufen (CAESAR et al., 1958; HAYASHI, 1962).

Die Mitochondrien der Purkinjezellen sind kleiner als im Myocard, sie enthalten gut entwickelte Cristae und sind von einer zweischichtigen Membran umgeben. Besonders zahlreich sind sie beim adulten Schaf und Rind in der Nähe des kontraktile Apparates und zwischen dessen Fibrillen und dem interstitiumseitigen Plasmalemm anzutreffen, insbesondere dann, wenn das Plasmalemm hier mit Disci intercalares ausgestattet ist. Andere Anhäufungen liegen im Bereich des Zellkernes und gemeinsam mit kurzen Myofibrillen im zentralen Zytoplasma (MUIR, 1957; CAESAR et al., 1958; HAYASHI, 1962). Ihre ungeordnete Verteilung beim Fetus bleibt in den Purkinjezellen bis in späte Entwicklungsstadien unverändert erhalten, während sich die Sarcosomen im Arbeitsmyocard reihenweise zwischen den Myofibrillen und im kernnahen Zytoplasma organisieren (FORSGREN & THORNELL, 1981; DANILO et al., 1984).

Die Myofibrillen nehmen in den Purkinjezellen bedeutend weniger Raum ein

als in den Zellen der Ventrikelmuskulatur. Sie liegen vorzugsweise im peripheren Sarcoplasma und verlaufen parallel zur Zelloberfläche; Verzweigungen und Anastomosen sind häufig. Ihr periodischer Aufbau ist schon beim Fetus derselbe wie im kontraktilem Apparat der Triebmuskulatur. Die Z-, A- und I-Banden benachbarter Fibrillen liegen jeweils in derselben Ebene. Beim Schafsfetus ist die Querstreifung nicht so deutlich ausgeprägt wie im Ventrikelmuscard. Die primitiven Purkinjefasern und das Arbeitsmyocard fetaler Rinderherzen enthalten kurze Myofibrillen, die spärlich in den Randzonen des Zytoplasmas verteilt sind. Ihre Orientierung variiert in den Purkinjefasern stärker als in den

Spezies	Rind	Schaf
Sarcomerenlänge	1,4 μm	1,6 μm
$\emptyset$ dicke Filamente	13-16 $\text{m}\mu$	16 $\text{m}\mu$
$\emptyset$ dünne Filamente	7 $\text{m}\mu$	5 $\text{m}\mu$
Quelle	HAYASHI, 1962	CAESAR et al., 1958

Tabelle 5: Länge der Sarcomeren und Durchmesser ($\emptyset$) der Myofilamente in den Purkinjefasern von Rind und Schaf.

anderen cardialen Myoblasten. Keine, oder nur wenige Myofibrillen sind beim adulten Rind dort anzutreffen, wo das Plasmalemm einer Purkinjefazelle dem Interstitium zugewandt ist. (MUIR, 1954; MUIR, 1957; CAESAR et al., 1958; HAYASHI, 1962; THORNELL, 1973; OLIPHANT & LOEWEN, 1976; THORNELL et al., 1978; FORSGREN et al., 1981). Beim Hundefetus liegen häufig lange Myofibrillen unter dem Sarcolemm. Die Differenzierung der Sarcomeren beginnt bei dieser Tierart gegen Ende des

zweiten Trächtigkeitsdrittels und nimmt ihren Ausgang von den desmosomalen Teilen der Disci intercalares (DANILO et al., 1984).

Bei der Katze laufen die Myofibrillen parallel zu den mutmaßlichen Kraftlinien, denen die Purkinjefasern während der diastolischen Dehnung des Herzmuskels ausgesetzt sind. Die spitzen Winkel an den Verzweigungsstellen werden durch bogenförmig von Schenkel zu Schenkel verlaufende Fibrillen überspannt (THORNELL et al., 1976).

Die Vorläufer der Purkinjefasern, die beim Hühnerembryo am 9. Bebrütungstag unter dem ventrikulären Endocard festgestellt werden können (s.o.), enthalten gut darstellbare Myofibrillen von uneinheitlichem Kaliber. Sie liegen ohne erkennbare Ausrichtung in den Zellen und können wegen ihrer Multidirektionalität in elektronenmikroskopischen Präparationen nur über kurze Strecken verfolgt werden. In der Umgebung solcher normomerischer Fibrillen können einzelne, freie Myofilamente im Zytoplasma auftreten (BOGUSCH, 1979).

Trotz des weniger gut entwickelten Myofibrillenapparates im Erregungsleitungssystem treten die ersten Anzeichen für die Entstehung von M-Scheiben in den Zellen der Purkinjefasern wesentlich früher als im Ventrikelmyocard auf (Tab. 6). Auch innerhalb des Atrioventrikularsystems scheint die Reifung dieser Strukturen keinem einheitlichen Terminplan zu folgen (Tab. 7). Beim adulten Rind sind M-Linien in beiden Fasertypen in der Mitte der A-Zonen deutlich ausgeprägt (FORSGREN et al., 1979 u. 1983; FORSGREN & THORNELL; 1981 u. 1982).

Ein im Arbeitsmyocard nicht vorkommender Myofibrillentyp existiert beim Schaf in Form der "Purkinje-Fibrillen". Diesen ausschließlich in Kernnähe gelegenen Fibrillen fehlen der hexagonale Querschnitt und die bei anderen Myofibrillen üblichen Z-Scheiben. Als einziges Anzeichen eines periodischen Aufbaus kommen gelegentlich M-Zonen vor.

Tabellen 6 und 7: Ausprägung der Fluoreszenzquerstreifung in den Myofibrillen des Rindes nach Inkubation mit fluoreszinkonjugierten Antikörpern gegen das M-Scheiben-Protein Myomesin¹⁾ und MM-Creatinin-kinase²⁾ in Abhängigkeit von Lokalisation und Entwicklungsalter.

SSL	PFs		Atrium		Ventrikel	
	Myom.	MM-CK	Myom.	MM-CK	Myom.	MM-CK
5	+	-	±	-	±	-
11-18	++	-	++	-	+	-
30	++	±	++	±	+	-
61 u. 72	+++	+	+++	+	+++	±
adult	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Tab. 6: Angaben nach FORSGREN & THORNELL (1982), Myom. = Myomesin; MM-CK = MM-Creatinin-kinase (EC 2.7.3.2)

1) Kaninchenantiserum gegen Skelettmuskelmyomesin des Hühnchens

2) Schafsantiserum gegen humane MM-Creatinin-kinase

" - " = keine Streifung, " ± " = Streifung zweifelhaft oder nur in einzelnen Zellen vorhanden, " + " = Streifung vorhanden, " ++ " = Streifung deutlich vorhanden.

SSL	AV-Knoten		AVB / Tss	
	Myom.	MM-CK	Myom.	MM-CK
18	-	-	+	-
30	+	-	++	±
40	+	±	++	+
72	+	±	++	+
adult	++	++	++	++

Tab. 7: Angaben nach FORSGREN et al. (1983), Erläuterungen wie Tab. 6.

Eine räumliche Beziehung besteht weder zum sarcoplasmatischen Retikulum noch zu den Mitochondrien (MUIR, 1957).

Neben Purkinje-Fibrillen kommen beim Schaf noch weitere Typen myofilamentöser Strukturen vor (OLIPHANT & LOEWEN, 1976).

Leptomeren treten bei Schaf und Rind unter dem Sarcolemm oder im Zusammenhang mit dem kontraktilem Apparat der Purkinjezellen auf (OLIPHANT & LOEWEN, 1976; THORNELL, 1973). Beim Rinderfetus sind sie gelegentlich ab einer SSL von 53 cm in der Erregungsleitungs- und Triebmuskulatur anzutreffen. Ihre räumliche Beziehung zu den Myofibrillen und dem Sarcolemm ist dann bereits deutlich erkennbar (FORSGREN & THORNELL, 1981).

In den Purkinjefasern der Katze liegen Leptifibrillen häufig im Winkel von Verzweigungsstellen (THORNELL et al., 1976).

Beim Hühnerfetus kommen sie erstmals um den Schlupfzeitpunkt vor; zwei- bis vier Wochen später sind aus ihnen Leptomerenkomplexe entstanden, die häufig in der Umgebung freier Ansammlungen aus Myofilamenten und Ribosomen anzutreffen sind. Mit der Entstehung der Leptomerenkomplexe werden diese Aggregate immer seltener und sind beim adulten Huhn nur noch gelegentlich in deren Nachbarschaft erhalten (BOGUSCH, 1979).

Beim adulten Rind sind Komplexe aus Polyribosomen und Myofilamenten ein kennzeichnender Befund für das kernnahe Zytoplasma der Purkinjezellen. Derartige Gebilde sind beim Kalb während der gesamten Fetalentwicklung nicht anzutreffen (FORSGREN & THORNELL, 1981).

Die zytoplasmatischen Strukturproteine der Purkinjefasern zeigen weitestgehende Übereinstimmung mit denen des Vorhof- und Ventrikelmyocards. Das aus schweren (200.000 Dalton) und leichten Molekülketten bestehende Filamentprotein Myosin zeigt hinsichtlich seiner großen Proteinmoleküle keinerlei Unterschiede zwischen Arbeits- und

Erregungsleitungsmuskulatur. Entsprechendes gilt für das Actin und Trompomyosin, die im Myocard lediglich quantitativ überwiegen (THORNELL, 1978; WHALEN et al., 1980). Die Verteilung der leichten Molekülketten des Myosins (light chains 1 u. 2) in Vorhof-, Kammer- und Purkinjezellen zeigt Tabelle 8.

Das zentrale Zytoplasma der Purkinjezellen ist beim Rind großenteils von Filamenten ausgefüllt, deren Durchmesser zwischen dem des Actins und Myosins liegt. Sie machen über 50 % der zytoplasmatischen Strukturproteine aus und lassen sich mittels fluoreszingekoppelter Antikörper bereits beim Fetus in großen Mengen nachweisen. Für diese " intermediären Filamente " (syn. Skeletin) wurde ein Molekulargewicht von 55.000 Dalton ermittelt (THORNELL et al., 1978; FORSGREN et al., 1979). In geringen Mengen kommen sie auch in der fetalen Vorhof- und Kammermuskulatur vor. Hier sind sie i.d.R. an die Z-Scheiben der Myofibrillen assoziiert und verbinden diese mit dem Sarcolemm (FORSGREN & THORNELL, 1981). Die Verteilung der Fluoreszenz ist in den fetalen Purkinjefasern des Menschen (18. - 21. Woche) gleichmäßiger als in der Triebmuskulatur. Ihre Verteilung innerhalb des RB/ELS zeigt Tabelle 9. Beim Kalb ist sie in allen Stadien zwischen 16 und 100 mm SSL am intensivsten in den zentralen Bereichen der Purkinjezellen (FORSGREN et al., 1980). Skeletin verbindet sich beim Rind über stabile Disulfidbrücken mit alpha-Actinmolekülen, deren Aminosäuresequenz große Übereinstimmung mit dem Actin der Triebmuskulatur zeigt (KJÖRELL & THORNELL, 1982).

Die Kontakte zwischen den Purkinjezellen werden über Disci intercalares hergestellt. An ihnen verankern sich von beiden Seiten Myofibrillen, die hier auch aus verschiedenen Richtungen zusammentreffen oder sich verzweigen können (MUIR, 1957; CAESAR et al., 1958; HAYASHI, 1962).

Tabelle 8: Durchschnittliche Molekulargewichte (Angabe in Dalton) der leichten Molekülketten des Myosins in den Zellen von Vorhof-, Kammer- und Purkinjefasern. LC 1 und LC 2 = light chain 1 bzw. 2, (WHALEN et al., 1980).

<u>Myosinketten</u>	<u>Atrium</u>	<u>PFs</u>	<u>Ventrikel</u>
LC 1	26.000	26.000	27.000
LC 2	23.000	20.000	20.000

Tabelle 9: Fluoreszenzintensität der einzelnen Abschnitte des RB/ELS nach Behandlung mit Antiskeletin beim menschlichen Fetus. Die Fluoreszenz der Triebmuskulatur dient als Bezugsgröße (FORSGREN et al., 1982).

S K	A V K	A V B	re. T S		li. T S	P F s
			prox.	dist.		
-	=	=	=	(+)	+	++

SK = Sinusknoten, AVK = Atrioventrikularknoten, AVB = Atrioventrikulär-bündel, re. TS u. li. TS = rechter u. linker Tawaraschenkel, PFs = Purkinjefasern, prox. u. dist. = proximal und distal.

- : gerinere, = : gleiche, (+) : ungleichmäßig höhere, + : höhere, ++ erheblich höhere Fluoreszenz gegenüber dem Ventrikelmyocard

Beim Fetus erscheinen die ersten Glanzstreifen der Purkinjezellen noch sehr primitiv (FORSGREN & THORNELL, 1981). Ihre fortschreitende Differenzierung und ihr wachsender Anteil an der Zelloberfläche stellen beim Hund eine der herausragendsten Veränderungen im letzten Drittel der Fetalentwicklung dar (DANILO et al., 1984).

Im Erregungsleitungssystem von Puten existieren keine Glanzstreifen. Den oft sehr lang erscheinenden Purkinjefasern soll bei dieser Tierart eine Unterbrechung durch Zellmembranen fehlen (CZARNECKI, 1973).

2.3.3 Vaskularisation

2.3.3.1 Blutgefäße des Sinusknotens

Die Blutversorgung des Sinusknotens erfolgt über die Arteria sinuauricularis (Sinusknotenarterie), die beim Menschen aus zwei am Rande des Knotens zusammenlaufenden Ästen der rechten Herzkranzarterie, A. coronaria dextra, hervorgeht (KEITH & FLACK, 1907; KOCH, 1909). Die Fasern des SK gruppieren sich derart um das Gefäß, daß ihre Längsachse quer zum Blutstrom liegt (SCHIEBLER et al., 1972). Beim Fetus erfolgt die Vaskularisation des Sinusknotens über ein Netzwerk feinsten Kapillaren, die von der zweiten Graviditätshälfte an von der Sinusknotenarterie gespeist werden. Bevor die Endothelzellen dieser Kapillaren einen geschlossenen Verband bilden (ab ca. 30 mm SSL), haben die kernhaltigen Blutkörperchen direkten Kontakt zu Myozyten und Axonen (YAMAUCHI, 1965; LICHNOVSKY et al., 1979).

Bei Neugeborenen verläuft entweder eine einzelne Arterie durch den SK oder die an einem oder beiden Polen in ihn eintretenden Gefäße verzweigen sich in seinem Inneren (ANDERSON et al., 1978). In adulten Rinderherzen

kann die Arterie den Sinusknoten von Pol zu Pol durchziehen, ihm am Rande anliegen oder durch einige Bündel Vorhofmuskulatur von ihm getrennt sein (SCHIEBLER et al., 1972). Auch beim Schwein wird der SK in der Mehrzahl der Fälle (55 von 68) durch einen Ast der rechten A. coronaria versorgt (PEREIRA, 1968).

Die Arteria sinuauricularis von Ratte und Maus hat einen extracoronaren Ursprung. Sie geht aus der rechten A. mammaria interna hervor (VAN MIEROP & GESSNER, 1970; HALPERN, 1955) oder entstammt der rechten Arteria subclavia (DOMENECH-MATEU & ORTS-LLORCA, 1976). Zwischen der A. mammaria interna und den Gefäßen des Koronarkreislaufes werden keine Anastomosen ausgebildet (HALPERN, 1955). Beim Embryo kündigt sich die Entstehung des Gefäßes durch einzelne, im Zentrum des Knotens verstreute Erythroblasten an (HEINTZBERGER, 1974). Am 14. d.p.c. ist beim Mäuseembryo eine Endothelkapillare entstanden, die in der Folge einen typischen arteriellen Wandaufbau erhält. Beim geburtsreifen Fetus ist eine elastische Membran entwickelt und die Gefäßwand wird von einer einfachen Lage glatter Muskelzellen gestützt (VAN MIEROP & GESSNER, 1970).

Beim Rattenfetus beginnt die Differenzierung der Sinusknotenarterie am 16 Tag p.c. (DOMENECH-MATEU & ORTS-LLORCA, 1976), beim Schafsfetus ist sie von einer Scheitel-Steiß-Länge von 25 cm an (MUIR, 1951) und beim Hühnerfetus am 17. Bebrütungstag vorhanden (PARKASH et al., 1960). Im Sinusknoten der Taube werden die fibrillenreichen Fasern stärker mit Kapillaren versorgt als die fibrillenarmen Fasern im Zentrum des Knotens (GOSSRAU, 1968).

Beim Maulwurf fehlt eine distinkte Sinusknotenarterie. Lediglich einige Arteriolen durchziehen den Knoten und verzweigen sich in ein mäßig entwickeltes Netzwerk feinsten Kapillaren (KIKUCHI, 1976).

Übereinstimmend enthält der Sinusknoten von Rind (SCHIEBLER et al.,

1972), Maulwurf (KIKUCHI, 1976) und Taube (GOSSRAU, 1968) nur einen Bruchteil der Kapillaren wie das benachbarte Myocard des rechten Atriums.

2.3.3.2 Blutgefäße des Atrioventrikularsystems

Die Vaskularisation des Atrioventrikularsystems beginnt beim Menschen zwischen 30 und 40 mm SSL. Die Arterie des Atrioventrikularknotens ist ein gut entwickelter Ast der rechten Arteria coronaria; gelegentlich nimmt sie auch ihren Ursprung aus der linken Herzkranzarterie (NAVARATNAM, 1965). Im adulten Herzen versorgt die AV-Knoten-Arterie auch Teile des His'schen Bündels, das i.d.R. noch durch eine zweite Arterie vaskularisiert wird. Dieses Gefäß wird vom absteigenden Ast der linken A. coronaria als erste Abzweigung an das Kammerseptum abgegeben und versorgt entweder den vorderen Abschnitt des Bündels allein oder bildet Anastomosen mit der im hinteren Bündelteil verlaufenden Fortsetzung der AV-Knoten-Arterie (FRINK & JAMES, 1973).

Beim Mäusefetus beginnen sich nach Vervollständigung des epicardialen Überzuges am 11. d.p.c. die Koronargefäße zu differenzieren. In der zu erwartenden Trennzone zwischen dem AV-Knoten und der Atriumsmuskulatur treten am 12. d.p.c. Blutkorpuskeln in kleinen Kapillaren auf (VIRAGH & CHALLICE, 1977 b). Am 14. Entwicklungstag wird im Zentrum des AV-Knotens eine größere Arterie sichtbar und zahlreiche kleinere Gefäße folgen dem Verlauf der Tawaraschenkel in distale Richtung. Die Kapillaren, die dem rechten Schenkel folgen haben ein etwas größeres Kaliber als die der linken Seite (VIRAGH & CHALLICE, 1982).

Beim Hühnerfetus wird ab dem 13. Bebrütungstag in der Umgebung des Knotens der Verlauf einer Arterie immer deutlicher (PARKASH et al., 1960).

Eine das Innere des adulten AV-Knotens durchziehende Arterie existiert beim Huhn nicht. Statt dessen verlaufen zahlreiche kleinere Gefäße an dessen Peripherie entlang (KIM & YASUDA, 1979). Bemerkenswert ist bei Zwerghuhn und Taube die erheblich geringere Kapillardichte im Atrioventrikulärbündel, insbesondere im Bereich seiner aufgetriebenen Teilungsstelle (GOSSRAU, 1968).

2.3.4 Innervation

2.3.4.1 Nervenursprung und -verlauf

Das Primordium des AV-Knotens ist beim menschlichen Embryo von 13,5 mm SSL bereits gut innerviert. Die Nerven stammen von beiden Seiten des Körpers und erreichen die Anlage entlang der Pulmonalvenen (NAVARATNAM, 1965). Sie stammen rechts und links von verschiedenen cervikalen und thorakalen Vagusfasern und Sympathikuselementen, die sich vereinigen und als vagosympathische Fasern im Ganglion aorticopulmonale zusammentreffen. Distal der Abzweigung des Nervus laryngeus recurrens (Mensch, 31 mm SSL) bzw. in Höhe der Herzbasis (Hühnerembryo, 7. bis 8. Bebrütungstag) gibt der rechte Vagusstamm Fasern an den Sinus venosus ab, die als rechter Sinusnerv den Nodus sinuatrialis innervieren. Dieser Nerv vermischt sich mit Fasern aus dem Ggl. aorticopulmonale und setzt sich gemeinsam mit diesen im interatrialen Septum bis zum Nodus atrioventricularis fort (GARDNER & O'RHALLY, 1976; RICKENBACHER & MÜLLER, 1979). Der Atrioventrikulärknoten der Vögel enthält ein dichtes Netz cholinergischer Nervenfasern, das häufig mit zwei oder drei Fasern an jede der Knotenzellen herantritt (GOSSRAU, 1968).

Einzelne der in den AV-Knoten des Fetus eintretenden Nervenfasern ziehen

zunächst (Mensch, 60 mm SSL) nur bis in den atrialen Anfangsabschnitt des His'schen Bündels (NAVARATNAM, 1965). Erst später (Mensch, 105 mm SSL) erreichen sie dessen distale Bifurkationsstelle (WALLS, 1947). Ähnlich ist die Situation beim Schafsfetus, wo der Knoten ab 40 mm SSL und das His'sche Bündel ab 100 mm SSL erste Nervenfasern enthalten (MUIR, 1954). Beim adulten Individuum ist – tierartlich unterschiedlich – eine Vielzahl von Nervenfasern an das Atrioventrikulärbündel assoziiert. Diese laufen entweder zu einem Strang zusammengefaßt inmitten der Zellreihen des AV-Bündels (Schaf) oder als ihm außen anliegende Einzelfasern (Kaninchen, Ratte, Gorilla, Mensch) nach distal (FIELD, 1951 b).

Beim adulten Schaf und Rind liegen im Bindegewebe zwischen den Purkinjefasern zahlreiche unmyelinisierte Nervenfasern. Perikarien von Nerven- und Ganglienzellen sind in der spezifischen Muskulatur nicht anzutreffen. Diese liegen in unmittelbarer Nachbarschaft des Sinus- und AV-Knotens und im unteren Teil des Vorhofseptums oder einem subepicardialen Plexus in Höhe der Vorhof-Kammer-Grenze (NONIDZ, 1943; FIELD, 1951 b, TRAUTWEIN & UCHINOZO, 1963; BHATNAGAR & SPOONAMORE, 1979).

2.3.4.2 Neuromuskuläre Wechselbeziehungen

Der Sinusknoten adulter Kaninchen und der Feten von Mensch und Maus enthält reichlich unmyelinisierte Nervenfasern, die einzeln oder in Bündeln die Bindegewebsmatrix des Knotens durchziehen und sich den Schrittmacherzellen bis auf wenige Nanometer nähern, ohne jedoch jemals echte neuromuskuläre Verbindungen aufzunehmen (TRAUTWEIN & UCHINOZO, 1963; YAMAUCHI, 1965; JAMES et al., 1966; LICHNOVSKY et al., 1979; OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980; EROKHINA & RUMAJENTSEV, 1986).

Neben unmyelinisierten Axonen führt der Sinusknoten des Maulwurfs zusätzlich markhaltige Fasern, die z. T. Mitochondrien enthalten (KIKUCHI, 1976). Die Endigungen unmyelinisierter Axone enthalten zweierlei Vesikel von 50 bzw. 100 Nanometern Durchmesser, von denen die größeren weniger zahlreich sind und einen feingranulierten Inhalt haben. Der Abstand der Achsenzylinder zu den Zelloberflächen der Knotenzellen beträgt oft nicht mehr als 20 Nanometer (TRAUTWEIN & UCHIZONO, 1963; KIKUCHI, 1976). Die meisten Nervenfasern im AV-Knoten und in den Faserbündeln des Erregungsleitungssystems sind ebenfalls marklos. Lediglich ein geringer Teil der Axone im AVK der Ratte und im AVB des Hundes sind myelinisiert (TAYLOR, 1977, FIELD, 1951 b). Die terminalen Enden der Axone sind häufig ring- oder keulenförmig verdickt (NONIDEZ, 1943). Die Achsenzylinder können mit den Knotenzellen synapsenartige Kontaktstellen bilden, an denen das Sarcolemm verdickt erscheint. Dort, wo keine Basalmembran zwischen beiden liegt, kann sich der intermembranöse Abstand auf einen schmalen Spalt von 20 nm verringern (TAYLOR, 1977; MORAVEC & MORAVEC, 1982). Beim Vogel treten die Nervenfasern mit aufgetriebenen Endigungen an die Zellen des Sinusknotens heran (GOSSRAU, 1968).

Ähnlich wie im Sinusknoten enthalten die Nervenfasern des AVK kleinere und größere Vesikel, von denen die meisten ohne Inhalt sind. Bei den Axonen mit großen leeren Vesikeln handelt es sich um cholinerge Neuronen, die sich selektiv darstellen lassen (TAYLOR, 1977).

2.3.4.3 Cholinerge Fasern und nichtneuronale Cholinesterase

Mit Acetylcholin-Jodid als Substrat lassen sich beim Hühnerembryo die ersten cholinesterase-positiven Nerven vom siebenten Bebrütungstag an darstellen. Am 9. Entwicklungstag läßt sich mit der gleichen Methode auch das Erregungsleitungssystem anfärben (RICKENBACHER & MÜLLER, 1979).

Die hohe Aktivität des Enzyms im Sinusknoten adulter Vögel ist nicht an dessen Muskelzellen, sondern an die dort in reichlicher Menge vorhandenen vegetativen Nervenfasern gebunden (GOSSRAU, 1968).

Der Sinusknoten menschlicher Feten hat in der sechsten Graviditätswoche ebenfalls einen sehr hohen Gehalt an Acetylcholinesterase. Beim 28 mm großen Fetus (= 47 d.p.c.) sind auch das Atrioventrikulärbündel und die proximalen Abschnitte der Tawaraschenkel durch ihre ChE-Reaktion identifizierbar (ANDERSON & TAYLOR, 1972). In der 12. Entwicklungswoche bilden cholinerge Nerven einen atrialen Plexus, dessen Fasern die Koronargefäße begleiten. Im Arbeitsmyocard der fetalen Ventrikel stellen sich keine cholinergen Nervenfasern dar (ANDERSON et al., 1976). Beim Erwachsenen und im RB/ELS junger Kaninchen liegt die ChE-Aktivität zwischen derjenigen cholinergner Nervenfasern und der Triebmuskulatur (JAMES & SPENCE, 1966; BOJSEN-MØLLER & TRAUNUM-JENSEN, 1972). Auch bei der Ratte zeigt das Erregungsleitungssystem später Fetalstadien eine hohe Aktivität des Enzyms, seine Funktion im RB/ELS ist unklar (OTSUKA et al. 1979).

2.3.5 Stoffwechsel

2.3.5.1 Substrate

Die spezifische Muskulatur im Herz adulter Säugetiere, einschließlich des Menschen, zeichnet sich gegenüber der Triebmuskulatur durch einen höheren Gehalt an *Glykogen* aus (MÖNCKEBERG, 1908; ASCHOFF, 1908). Der Sinusknoten von Rind, Schaf, Schwein, Kaninchen und Katze läßt sich durch die deutlicher ausfallende Perjodsäure-Schiff-Reaktion von der Muskulatur des Atriums unterscheiden. Eine Ausnahme macht in dieser

Hinsicht lediglich der Hund, bei dem zwischen SK und Vorhofmyocard kein bemerkenswerter Unterschied im Ausfall der Reaktion besteht (SCHIEBLER, et al., 1972). Im gleichen Sinne nimmt auch der Atrioventrikularknoten dieser Tierart eine Sonderstellung ein (SNIJDER & MEIJER, 1970).

Die Purkinjefasern von Rind, Schaf, Kalb und Ziege (ASCHOFF, 1908), sowie von Schwein, Hund, Katze und Goldhamster (MICHEL & GUTTE, 1966) sind ebenfalls glykogenreicher als das sie umgebende Myocard. Nach ASCHOFF (1908) nehmen Mensch und Hund eine Mittelstellung zwischen den Wiederkäuern und dem Schwein ein. Umgekehrt soll nach SNIJDER & MEIJER (1970) der Glykogengehalt im Erregungsleitungssystem des Schweines geringer sein als beim Hund. Die Darstellung des höheren Glykogengehaltes gelingt bei Hund und Katze nur, wenn es möglichst noch intra vitam fixiert werden kann. Bei einer Belastung des cardialen Glykogenstoffwechsels durch Thyroxingaben scheint das Erregungsleitungssystem des Kaninchens das Glykogen im Gegensatz zum Arbeitsmyocard außerordentlich stark festzuhalten (SCHIEBLER et al., 1956).

Anders als bei den Säugetieren ist das spezifische Muskelsystem adulter Vögel glykogenfrei oder weist nur geringe Spuren davon auf (GOSSRAU, 1968; CZARNECKI, 1973; KIM & YASUDA, 1979; BOGUSCH, 1979).

In frühen Fetalstadien erlaubt die PJS-Reaktion keine selektive Darstellung des RB/ELS (FORSGREN et al., 1980; FORSGREN & THORNELL, 1981). Beim menschlichen Fetus zwischen 30 und 40 mm SSL und beim Frettchen vom 16. bis 21. Entwicklungstag ist die Reaktion eher sogar schwächer als im Myocard (NAVARATNAM, 1965; MARINO & SEVERDIA, 1983). Beim Rind ist der ventrikuläre Abschnitt des Erregungsleitungssystems mit 7 und 15 cm SSL und der Sinusknoten bis 47 cm SSL mit dieser Methode ebenfalls nicht vom Arbeitsmyocard unterscheidbar; vielmehr hebt sich die innere Schicht der Kammer-

muskulatur durch ihren hohen Glykogengehalt von der Außenwand der Ventrikel deutlich ab (SCHIEBLER et al., 1972; FORSGREN et al., 1980; FORSGREN & THORNELL, 1981). Von 16 cm SSL an ist eine Unterscheidung der Purkinjefasern vom Arbeitsmyocard anhand der PJS-Reaktion möglich (Tab. 10). Die Muskulatur der Vorhöfe ist - frühembryonale Stadien ausgenommen- beim Rattenfetus stets reicher an Glykogen als die Ventrikelmuskulatur. Ohne regionale Unterschiede enthalten die Herzmyoblasten einschließlich der intermetamerale Muskelringe am 12. Embryonaltag schollenförmige Glykogenablagerungen. Am 13. Entwicklungstag zeichnet sich in der äußeren Muskelschicht der Ventrikel ein Glykogenschwund ab, der sich in den folgenden Tagen noch weiter fortsetzt. Gleichzeitig wird diese äußere Muskellage von einer zunehmenden Anzahl kapillarer Gefäße durchzogen, während die dem Lumen anliegende Innenschicht aus glykogenreichen Zellbalken besteht (TOTH & SCHIEBLER, 1967).

Glykogengeh. PFs	Entw.-Stad.	Quelle
=	7-10 mm SSL	FORSGREN & THORNELL, 1981
+	16 mm SSL	FORSGREN et al., 1980
+	16 Wo. p.p.	SNIJDER & MEIJER, 1970
+	Kalb, Rind	ASCHOFF, 1908

Tabelle 10: Entwicklungsabhängige Veränderungen des Glykogengehaltes in den Purkinjefasern des Rindes (als Bezugswert gilt der Glykogengehalt des Ventrikelmeyocards).

PFs = Purkinjefasern, Entw.-Stad. = Entwicklungsstadium, " = " - gleicher Glykogengehalt in Purkinjefasern und Ventrikelmeyocard, " + " - höherer Glykogengehalt in den Purkinjefasern

Ähnlich ist das Bild beim Mäusefetus (VIRAGH & CHALLICE, 1977 b). Am 14. Entwicklungstag ist bei diesem das Erregungsleitungssystem durch seinen Glykogenreichtum vom Myocard der Ventrikel unterscheidbar. Die terminalen Ausläufer der Tawaraschenkel stehen mit den ebenfalls glykogenreichen Trabekeln der beiden Herzkammern in Verbindung (VIRAGH & CHALLICE, 1982). Bei Schafsfeten von 100 bis 150 mm SSL lassen sich die Purkinjefasern durch die PJS-Reaktion gut darstellen. Der Glykogengehalt bricht am Übergang zur Triebmuskulatur plötzlich ab (MUIR, 1954). Auch beim Rind ist nach der frühen Periode der Glykogengleichverteilung eine stärkere PJS-Reaktion in den Zellen der spezifischen Muskulatur zu beobachten (FORSGREN & THORNELL, 1981).

Beim Hühnerembryo ist für den Zeitraum zwischen der 72. und 120. Bebrütungsstunde kennzeichnend, daß sich der AV-Kanal deutlich von der glykogenreichen Muskulatur des Atriums abhebt (ARGÜELLO et al., 1986). Am 9. Bebrütungstag sind in den Purkinjefasern Glykogenakkumulationen vorhanden, die sich bis zum 16. Tag bis auf einige wenige, im Zytoplasma liegende Partikel reduzieren. Dem fortschreitenden Glykogenverlust der Purkinjefasern älterer Feten steht beim Huhn die Persistenz im Arbeitsmyocard gegenüber (BOGUSCH, 1979). Beim adulten Huhn ist auch in der Triebmuskulatur kein besonderer Glykogenreichtum mehr vorhanden (MICHEL & GUTTE, 1966). Ähnlich wie beim Hühnerembryo ist die Situation beim Putenküken; das Myocard ist am 10. Bebrütungstag glykogenreich, das sich am 15. Tag histologisch differenzierende Erregungsleitungsgewebe aber glykogenfrei. Nach dem Schlupf enthält auch das Myocard der Ventrikel kein histologisch nachweisbares Glykogen mehr (CZARNECKI, 1973).

Ein solcher Glykogenschwund im Arbeitsmyocard ist auch beim Säuger bekannt. Beim Meerschweinchen findet er unmittelbar vor der Geburt statt und vollzieht sich innerhalb von 24 bis 48 Stunden. Das Erregungsleitungssystem bleibt danach PJS-positiv und das Glykogen der

Vorhofmuskulatur nimmt erst nach der Geburt ab. Im Gegensatz zu den Ventrikeln verschwindet es hier niemals vollständig. Bei der Ratte ist das Ende der Glykogenabnahme um den 21. Lebenstag erreicht (TOTH & SCHIEBLER, 1967).

Fett spielt in den Zellen der Herz- und Erregungsleitungsmuskulatur adulter Individuen nur eine untergeordnete Rolle (SCHIEBLER, 1953). Im Vergleich enthalten die Purkinjefasern von Hund, Schwein und Rind noch geringere Mengen als die Triebmuskulatur (SNIJDER & MEIJER, 1970). Im Atrioventrikularsystem des menschlichen Embryos sind Fetttropfen eines der auffälligsten Charakteristika. Mit einem Durchmesser von $0,5\ \mu\text{m}$ und von einer begrenzenden Membran umgeben, kommen sie in enger Verbindung mit Glykogengranula vor. Mit einem Gestationsalter von 4 bis 6 Monaten sind Lipidtropfen im Erregungsleitungssystem eher eine Seltenheit (YAMAUCHI, 1965). Häufiger sind sie in diesem Alter (20. Woche) im Zytoplasma der SK-Schrittmacherzellen anzutreffen (OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980). Große Fetttropfen kommen auch in den Tawaraschenkeln 15 Tage alter Mäusefeten vor.

Die Millon-Reaktion zur Darstellung von *Eiweißen* verhält sich im RB/ELS von Säugetieren invers zur PJS-Reaktion. Zellkern und periphere Myofibrillen verhalten sich in den Purkinjefasern positiv, während das perinukleäre Zytoplasma nur schwach reagiert. Bei der Darstellung basischer Proteine heben sich die nur schwach anfärbbaren Purkinjefasern vom intensiv reagierenden Myocard ab. Nukleinsäuren sind in der Trieb- und Erregungsleitungsmuskulatur nur in den Zellkernen vorhanden (SCHIEBLER, 1953).

Bei Taube und Zwerghuhn besteht im Gehalt basischer Proteine kaum ein nennenswerter Unterschied zwischen der spezifischen Muskulatur und dem Arbeitsmyocard. Am kräftigsten reagieren bei ihrer Darstellung die Zellen im Sinus- und AV-Knoten (GOSSRAU, 1968).

2.3.5.2 Enzyme

Im Sinusknoten adulter Rinder und Schweine sind die Fermentaktivitäten des Zitronensäurezyklus, der Atmungskette und der β -Oxydation von Fettsäuren deutlich geringer als in den Zellen der Vorhofmuskulatur (SCHIEBLER et al., 1972). In den Abschnitten des atrioventrikulären Erregungsleitungssystems reagieren die *oxydativen Enzyme* ebenfalls schwächer als im Arbeitsmyocard (SNIJDER & MEIJER, 1970).

Das Enzym *Succinatdehydrogenase* (syn. Bernsteinsäuredehydrogenase) kommt in den Purkinjefasern adulter Herzen im Gegensatz zur Ventrikelmuskulatur nur in sehr geringen Mengen vor (SCHIEBLER et al., 1956). Dieser Unterschied ist beim Rattenfetus bereits in späten Fetalstadien eklatant (OTSUKA et al., 1979), während in der Entwicklungsperiode zwischen dem 5. und 12. Tag p.c. die SDH-Aktivität im gesamten Herzen noch sehr schwach ausfällt (TOTH & SCHIEBLER, 1967). Beim Rinderfetus ist in den Fetalstadien unterhalb 32 cm SSL die Aktivität dieses Enzyms in den Purkinjefasern höher und erst danach gleich der im Ventrikelmuscard (FORSGREN et al., 1982 und 1983). Dabei scheint die Aktivität innerhalb des Erregungsleitungssystems unverändert zu bleiben. Das diffuse Verteilungsmuster weicht beim adulten Tier allerdings einer mehr auf die Randzonen der Zellen lokalisierten Reaktion (FORSGREN et al., 1982).

Das Enzym *Glycerol-3-phosphat-Dehydrogenase* reagiert in den Purkinjefasern adulter Rinder stärker als in den Myozyten der Triebmuskulatur (FORSGREN et al., 1983; SOGABE et al., 1987). Beim Fetus ist es in frühen Entwicklungsstadien (5 - 8,5 cm SSL) in den Vorhöfen reichlicher als in den Ventrikeln vorhanden. Danach (11 cm SSL) kehren sich die Verhältnisse um (FORSGREN et al., 1982). Bis 40 cm SSL ist die Aktivität des Ferments in der Ventrikelmuskulatur außerdem höher als in

den Purkinjefasern (FORSGREN et al., 1983).

Enzym	Aktivität in PFs	Entw.-Stad.	Quelle
SDH	+	16 cm SSL	FORSGREN et al., 1980
"	+	bis 32 cm SSL	FORSGREN et al., 1982
"	=	16 u. 72 cm SSL	" "
"	=	100 cm SSL	FORSGREN et al., 1980
"	-	adultes Rind	FORSGREN et al., 1982

Tabelle 11: Entwicklungsabhängige Veränderung der Enzymaktivitäten von Succinat-Dehydrogenase in den Purkinjefasern des Rindes im Vergleich zum Ventrikelmyocard. "+" höhere, "=" gleiche und "--" geringere Enzymaktivität in den Purkinjefasern*.

* Es ist zu beachten, daß die Aktivität der Succinat-Dehydrogenase in den Purkinjefasern während der Fetalentwicklung unverändert bleibt und die scheinbare Veränderung ihrer Aktivität durch die Wahl der Bezugsgröße (Aktivität im Ventrikelmyocard) entsteht.

3 DISKUSSION

3.1 Nomenklatur

Um " der Gefahr eines allmählich zunehmenden Mangels des gegenseitigen Verstehens " entgegenzuwirken, hat MÖNCKEBERG bereits 1921 eine verbindliche Nomenklatur für die " spezifische Muskulatur des Herzens " vorgeschlagen (siehe dort).

Die zusammenfassende Bezeichnung Reizleitungssystem (Tawara, 1906; ASCHOFF, 1908 u. 1910 b; KÜLS, 1912; DOERR, 1957) erscheint nach heutiger Auffassung ungenau. Sie sollte besser durch den Begriff *Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem* ersetzt werden, da im Sinusknoten (primäres Reizbildungszentrum) Reize entstehen, die als Erregungswellen weitergeleitet werden (SPÖRRI, 1976). Eine Unterscheidung zwischen den Purkinjefasern der Huftiere und den Endausbreitungen des Atrioventrikularsystems beim Menschen (FAHR, 1908; KOCH, 1909; MÖNCKEBERG, 1921) erscheint ebenfalls nicht mehr sinnvoll, da die Übereinstimmungen in ihrer Ultrastruktur (2.3.2.2) die einheitliche Bezeichnung als *Purkinjefasern* rechtfertigen. Der im jüngeren Schrifttum uneinheitliche Gebrauch dieses Terminus könnte Anlaß zu schwerwiegenden Verwechslungen geben. Die Bezeichnung sollte sich auf die distalen Abschnitte des Atrioventrikularsystems beschränken, die sich baumartig aus den Tawaraschenkeln verzweigen. Entsprechend wären nur deren Zellen als *Purkinjezellen* anzusprechen. Die Zellen des Atrioventrikularbündels und der Tawaraschenkel sollten trotz übereinstimmender Zytomorphologie mit den Purkinjezellen bei den Paarhufern (HAYASHI, 1962) als *Bündelzellen* bezeichnet werden.

In der vorliegenden Arbeit orientiert sich die Nomenklatur an den Benennungen, wie sie aus Abb. 4, S. 21 ersichtlich sind.

3.2 Funktionelle Cardiogenese

Die Entwicklung des embryonalen Herzens ist eine Leistung des mittleren Keimblattes und ein im Terminplan der Ontogenese ausgesprochen früh auftretendes Ereignis. Entwicklungsgeschichtlich kann man das Herz als Teil der allgemeinen Gefäßbahn auffassen, deren Gefäßwand durch besondere Differenzierung gekennzeichnet ist (STARCK, 1975). Ursprünglich geht es aus paraxialen Anlagen (Antimeren) hervor, die zu einem unpaaren Herzschauch verschmelzen (PATTEN, 1922; GOSS, 1952). Die von der bilateralen Anlage zum funktionstüchtigen Herzen führenden Entwicklungsabläufe sind in der Literatur (2.2.1) ausführlich beschrieben (MALL, 1912; SABIN, 1920; PATTEN, 1922 u. 1948; COPENHAVER, 1924; DAVIS, 1927; WIRTINGER, 1937; BRANDT, 1954; GRIMES et al., 1958; DE HAAN, 1963 a und 1970; LAANE, 1978 a und b; VITUMS, 1981; OJEDA & HURLE, 1981; ANDERSON & TYNAN, 1981; MARINO & SEVERDIA, 1982).

Wird die Fusion der antimeralen Herzanlagen verhindert, entsteht aus jeder Halbanlage ein sich funktionell und morphologisch selbstständig differenzierender Herzschauch (COPENHAVER, 1924; GOSS, 1942; PATTEN, 1949; DE HAAN, 1959).

Durch die Bildung der Herzscheife, das Einwachsen der zur Teilung der Vorhöfe, Ventrikel und Ausflußbahnen führenden Septen, sowie durch die Entwicklung des komplizierten Klappenapparates entsteht das Vier-Kammer-Herz, dessen venöse und arterielle Strombahnen sowohl räumlich, wie auch funktionell voneinander getrennt sind (GOERTTLER, 1963).

Die Koordination dieses aufwendigen Apparates wird im adulten Herzen vom Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem bewältigt. Noch bevor ein solches System histomorphologisch erkennbar wird, zeichnet sich das embryonale Herz durch die Fähigkeit elektrischer Spontanität,

Erregungsleitung und Kontraktilität aus (PATTEN & KRAMER, 1933; LIEBERMANN, 1970).

Zur Untersuchung dieser Leistungen (2.2.2.1) wurden in jüngerer Zeit spannungssensitive Farbstoffe eingeführt (HIROTA et al., 1979), die gegenüber den invasiven Methoden mittels Glaselektroden erhebliche Vorteile bieten. Das Plazieren der Elektroden in den intrazellulären Raum ist ausgesprochen schwierig und zeitaufwendig; Treffer sind nicht selten dem Zufall überlassen (JACOB, persönliche Mitteilung). Es ist zu berücksichtigen, daß sich mit zunehmendem zeitlichen Abstand zwischen der Gewinnung und Kultivierung des Untersuchungsgutes und dem Beginn elektrokardiographischer Aufzeichnungen die Fehlerwahrscheinlichkeit erhöht. Darüber hinaus ist das Einführen der Elektroden zwangsläufig mit Traumatisierungen, nicht nur der zur Messung herangezogenen Zelle, sondern auch ihrer Umgebung verbunden und die Lokalisation der Meßpunkte vom Untersuchenden abhängig. Da diese Nachteile bei den spannungssensitiven Farbstoffen entfallen, ist von ihnen ein wesentlich realitätsgetreueres Bild zu erwarten.

Die heute verfügbaren Befunde zur funktionellen Cardiogenese (2.2.2) erlauben es für den Zeitraum zwischen funktioneller Ruhe der Herzanlage und dem Beginn der Blutzirkulation im embryonalen Kreislauf eine Gliederung in folgende Funktionsstadien vorzunehmen :

- I. Stadium der funktionellen Inaktivität
- II. Stadium der elektrischen Aktivität
 - a. Stadium der unspezifischen elektrischen Aktivität
 - b. Stadium der spezifischen elektrischen Aktivität
- III. Stadium der mechanischen Aktivität
 - a. Stadium der unspezifischen mechanischen Aktivität
 - b. Stadium der spezifischen mechanischen Aktivität

Das Stadium der funktionellen Inaktivität (Stadium I) ist gekennzeichnet durch das Fehlen jeglicher elektrischer oder mechanischer Tätigkeit im Sinne der Reizbildung, Erregungsleitung oder Kontraktion der Herzmyoblasten. Für seine Dauer ist der Zeitraum zwischen der Anlage der Herzplatten im visceralen Blatt des Mesoderms der Seitenzone (GOSS, 1942 u. 1952) und der Entstehung erster elektrischer Potentiale (FUJII et al., 1980 u. 1981 b) anzunehmen. Die zeitlebens andauernde aktive Herzphase umfaßt die Stadien II und III (Tab. 12). Während des zweiten Stadiums beginnt die elektrische Reifung des Organs , die sich bis in die postnatale Entwicklungsperiode fortsetzt. Den ersten Hinweis auf zwei sich unterscheidende Leistungen der Herzmyoblasten geben die beim Hühnerembryo im 8-Somiten-Stadium erstmals entstehenden Schrittmacher- und Aktionspotentiale (FUJII et al., 1981 a u. b; KAMINO et al., 1981). Durch sie wird das nur kurz dauernde Stadium II a mit seinen untypischen elektrischen Entladungen (Potentialtyp I a nach FUJII et al., 1981 a) beendet und in das Stadium der spezifischen elektrischen Aktivität übergeleitet.

Die Entstehung von Schrittmacherpotentialen im bulbären und ventrikulären Metamer des embryonalen Herzschlauches (KAMINO et al., 1981; FUJII et al., 1981 b), sowie in beiden Anlagen in vitro erzeugter Halbherzen (YADA et al., 1985) zeigt, daß alle Bereiche der frühembryonalen Herzanlage vor Beginn ihrer mechanischen Aktivität über Myoblasten mit autonomen Schrittmacherfähigkeiten verfügen. Wodurch die Regionalisierung der Schrittmacherfunktion (engl. shifting) auf die Atriumsabschnitte und später auf die rechte Sinusregion gelenkt wird, ist nicht bekannt. Während des Stadiums der spezifischen elektrischen Aktivität (Stadium II b) lassen sich die Myoblasten der Herzanlage ebensowenig durch Elektrostimulation (JOHNSTONE, 1925), wie durch die von ihnen selbst erzeugten

Tabelle 12: Funktionsstadien während der Herzentwicklung beim Hühnchen

Stadium	funktionelle Leistungen	Somitcn	Quelle
I	funktionelle Inaktivität	0 - 7	-
II a	spontane, unspz. Potentiale	7 - 8	FUJII et al., 1980 u. 1981 b; YADA et al., 1985
II b	Schrittmacherpotentiale und Aktionspotentiale	8	FUJII et al., 1981 a und 1981 . b; KAMINO et al., 1981
elektromechanische Kopplung			
III a	erste zuckende Kontraktionen in der Ventrikelregion	9 - 10	SAKAI et al., 1983
III b	Beginn der Blutzirkulation	16 - 17	SABIN, 1920; JOHNSTONE, 1925; PATTEN & KRAMER, 1933; PATTEN, 1949; VAN HIROTA et al., 1979; FUJII et al., 1980, 1981 a und 1981 b; SAKAI et al., 1981 SABIN, 1920; PATTEN & KRAMER, 1933

Potentiale zu Kontraktionen anregen. Erst durch die elektromechanische Kopplung (SAKAI et al., 1983) wird das Myocard in die Lage versetzt, die elektrischen Impulse durch mechanische Aktionen zu erwidern. Die elektromechanische Kopplung stellt somit das Bindeglied zwischen den Stadien II und III dar.

Die ersten Bewegungen der Herzanlage treten bei Amphibien und Vögeln als lokal begrenzte Kontraktionen in der Ventrikelampulle auf, bevor die Atriumsanlagen beider Seiten vollständig fusioniert sind (SABIN, 1920; PATTEN & KRAMER, 1933; COPENHAVER, 1939). Beim Rattenembryo wird das Stadium der unspezifischen mechanischen Aktivität (Stadium III a) vergleichsweise früh, nämlich im 3-Somiten-Stadium, wenn beide Herzplatten noch vollständig separiert sind, erreicht (GOSS, 1938; 1942 u. 1952). Die Fusion der beiden Halbanlagen ist demnach keine Voraussetzung für die ersten Bewegungen der Herzanlage. Das Stadium der spezifischen mechanischen Aktivität (Stadium III b) wird mit dem Beginn der Blutzirkulation - beim Hühnerembryo mit 16 bis 17 Somiten - erreicht (SABIN, 1920; PATTEN & KRAMER, 1933). Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß eine Verzögerung der atrioventrikulären Impulsüberleitung (ARGÜELLO et al., 1986) ebenfalls im 16-Somiten-Stadium zum ersten Mal festgestellt werden kann.

3.3 Differenzierung des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems

Wann man im morphologischen Sinne erstmals von einem Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem sprechen kann, ist eine Definitionsfrage. Verwirrung entsteht durch den im Schrifttum uneinheitlichen Gebrauch der Begriffe " Primordium " und " Anlage " auf der einen Seite und die Übernahme der Nomenklatur für das differenzierte RB/ELS auf seine

Tabelle 13: Differenzierung von Sinusknoten, Atrioventrikularknoten und Atrioventrikulärbündel bei verschiedenen Spezies. (P) = in der Originalarbeit als Primordium oder Anlage beschreiben. dpc = days post conceptionem, dic = days of incubation

Spezies	Sinusknoten	AV-Knoten	AV-Bündel	Quellen
Mensch	-	4-5 mm (P)	4-5mm (P)	OBRUCNIK & LICHNOVSKY, 1980
"	-	6-7 mm (P)	13 mm	TRUEX et al., 1978
"	6mm (P)	9 mm	-	YAMAUCHI, 1965
"	10 mm	8 mm (P)	-	WALLS, 1947
"	-	10-16 mm	7,5 mm	NAVARATNAM, 1965
"	12-16 mm	-	-	ANDERSON et al., 1978
"	-	21-23 mm	-	ANDERSON et al., 1976
"	-	7mm(P), 46 mm	11 -20 mm	ANDERSON & TAYLOR, 1972
Maus	10,5. dpc	-	-	VAN MIEROP & GESSNER, 1970
"	"	-	-	HEINTZBERGER, 1973 u. 1974
"	-	11. dpc (P)	11. dpc (P)	VIRAGH & CHALLICE, 1977 a
"	12. dpc (P)	-	-	VIRAGH & CHALLICE, 1980
"	-	-	12. dpc	VIRAGH & CHALLICE, 1977 b
"	-	13. dpc	-	VIRAGH & CHALLICE, 1983
Ratte	-	-	13. dpc	TOTH & SCHIEBLER, 1967
Frettchen	-	16.-17. dpc (p)	21. dpc	MARINO et al., 1979
"	-	-	21. dpc	MARINO & SEVERDIA, 1983
Rind	90-100 mm	13,5 mm	-	SHANER, 1929
Schaf	10,6 mm	-	-	MUIR, 1951
"	-	11-12 mm	6-7 mm	MUIR, 1954
Huhn	4. dic(P), 6. dic	7. dic	6.-6,5. dic	KIM & YASUDA, 1980
"	11. dic	8. dic	6. dic	PARKASH et al., 1960

frühembryonalen Strukturen auf der anderen Seite. Daten über den Terminplan der Differenzierung von Sinusknoten, Atrioventrikularknoten und AV-Bündel bei verschiedenen Spezies sind in Tabelle 13 zusammengestellt. Daraus geht hervor, daß von den genannten Strukturen das Atrioventrikulärbündel zuerst entsteht. Beim Menschen wird es erkennbar, noch bevor die Kontinuität zwischen Vorhof- und Ventrikelmuskulatur durch das Bindegewebe der Anuli fibrosi unterbrochen wird (NAVARATNAM, 1965). Die verfügbaren Angaben über die Entstehung des Sinus- und AV-Knotens liegen z.T. so eng beieinander, daß sie keine verbindliche Aussage darüber zulassen, ob die Differenzierung des AVK dem SK tatsächlich vorausgeht (PARKASH et al., 1960) oder beide gleichzeitig entstehen.

Die auffallend späte Differenzierung des Sinusknotens beim Rind (SHANER, 1929) wurde zwar nach erneuter Durchmusterung der SHANER'schen Präparate bestätigt (RAWLINSON, 1931); eine Gegenuntersuchung mit neuen Präparaten steht aber bisher noch aus. Unklar ist, warum RAWLINSON (1931) den fetalen Sinusknoten anders als SHANER (1929) am ventromedialen Quadranten des cavoatrialen Überganges fand. Die Ansichten, wonach sich die embryonale SK-Anlage im ventromedialen (VAN MIEROP & GESSNER, 1970; HEITZBERGER, 1974; DOMENECH-MATEU & BOYA-VEGUE, 1975; LICHNOVSKY et al., 1979; VIRAGH & CHALLICE, 1980; CHALLICE & VIRAGH, 1980) oder aber im ventrolateralen Quadranten (SHANER, 1929; YAMAUCHI, 1965; ANDERSON et al., 1978; KIM & YASUDA, 1980) befindet, stehen sich gegenüber.

Die Transitionszone zwischen den Schrittmacherzellen des Sinusknotens und der Vorhofmuskulatur entsteht beim Menschen in der 7. Graviditätswoche (ANDERSON et al., 1978). Beim Mäusefetus können T-Zellen am 18. d.p.c. von den P-Zellen unterschieden werden (VIRAGH & CHALLICE, 1980). Vor der Differenzierung des Sinusknotens übt die

Muskulatur des Sinus venosus die Schrittmacherfunktion aus (DE HAAN, 1959; ARGÜELLO et al., 1986). Ob ihre Regionalisierung auf die Schrittmacherzellen des Sinusknotens an die Einschaltung der Transitionszone gebunden ist, kann in Ermangelung elektrophysiologischer Daten dieses Entwicklungsabschnittes nicht beurteilt werden.

3.4 Ursprung des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems

Das Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem der Vögel und Säugetiere stellt morphologische Spezialisierungen vorgegebener Strukturen in den Herzen phylogenetisch älterer Formen dar. Die Existenz eines RB/ELS im Kaltblüterherzen (KÜLBS, 1912; OHMORI, 1927) wird trotz histologischer Besonderheiten an den Ventrikelinnenwänden (BENNINGHOFF, 1923; DAVIES et al., 1957) nach heute allgemein verbreiteter Auffassung (DOERR, 1957; PARKASH et al., 1960; SCHUMMER, 1976; SPÖRRI, 1976; VIRAGH & CHALLICE, 1977 a u. 1983) bestritten.

Vergleiche legen die Homologie des Sinus- und Atrioventrikularknotens, sowie des Atrioventrikulärbündels mit dem Venensinus und dem Ohrkanal primitiverer Vertebratenklassen nahe (KEITH & FLACK, 1906 u. 1907; ASCHOFF, 1908 u. 1910 a, MÖNCKEBERG, 1913).

Onthogenetisch wird die Herkunft des Sinusknotens auf die Muskulatur des embryonalen Sinus venosus (JAMES, 1970, VIRAGH & PORTE, 1973) bzw. auf Teile des embryonalen Sinuatrialringes (WENINK, 1976 a und b, 1977; ANDERSON et al., 1976; KIM & YASUDA, 1980) zurückgeführt.

Von BENNINGHOFF (1923) wurde der Begriff der " Konturfasern " eingeführt, die in Form der inneren Kammertrabekel - bei niederen Tieren dauernd und beim Säuger während der frühen Embryonalzeit - gemeinsam mit den Muskelringen an den Ostien der ventrikulären Ein- und Ausflußbahnen die Konturen des primitiven Herzschlauches markieren.

Aus ihnen soll sich beim Säuger das Atrioventrikularsystem differenzieren (BENNINGHOFF, 1923 u. 1929).

Wie schwierig eine Zuordnung der einzelnen Anlagen dieses Systems beim Fetus ist, kommt in der Vielzahl der unterschiedlichen Auffassungen über die Differenzierung des Atrioventrikularknotens zum Ausdruck. Tabelle 14 enthält eine Aufstellung der im Schrifttum wiedergegebenen Zuordnungen dieses Knotens zu den entsprechenden Strukturen der embryonalen Herzanlage.

Spezies	Ursprung des AVK	Quelle
Mensch	Sinus coronarius	CHUAQUI, 1973
"	AVR x SAR	WENINK, 1976 a u. b., 1977
"	AVR x linkes Sinushorn	ANDERSON & TAYLOR, 1972 ANDERSON et al., 1976
"	AVR	NAVARATNAM, 1965
Rind	AVR	SHANER, 1929
Maus	AVR	VIRAGH & CHALLICE, 1977 b
Frettchen	AVR	MARINO et al., 1979
Huhn	AVR x BVR	KIM & YASUDA, 1980

Tabelle 14: AVR, BVR u. SAR = Atrioventrikular-, Bulboventrikular- und Sinuatrialring

Die Übereinstimmung der embryonalen AV-Kanal-Potentiale (ARGÜELLO et al., 1986) mit den Potentialen des adulten AV-Knotens sprechen für die Differenzierung seiner impulserzeugenden Zellen aus dem embryonalen

Atrioventrikularkanal (LIEBERMANN & CARVALHO, 1965 a).

Dessen ventrikelwärts eingestülpter Teil stellt die Verbindung zum Ventrikelmyocard her, bevor sich auf dem freien Rand des Kammerseptums das Atrioventrikulärbündel differenziert (VIRAGH & CHALLICE, 1977 a). Die Auffassung, daß das His'sche Bündel durch aktives Wachstum aus dem AV-Knoten hervorgeht (WALLS, 1947), steht in Widerspruch zu den Befunden, nach denen sich das Atrioventrikulärbündel früher als der Atrioventrikularknoten differenziert (s. Tab. 13). Ob das Atrioventrikulärbündel aus der inneren Zelllage des dorsalen Atrioventrikularkanal entsteht (CHUAQUI, 1973; TRUEx et al., 1978; MARINO et al., 1979) oder aus den marginalen Trabekeln des muskulösen Kammerseptums hervorgeht (VIRAGH & CAHLLICE, 1977 b) kann derzeit nicht mit Sicherheit entschieden werden, da es bisher an Untersuchungen fehlt, die eine lückenlose Beobachtung der entsprechenden Strukturen während der entscheidenden Entwicklungsabschnitte enthalten. Die gleiche Einschränkung ist auch für die Ringtheorie von WENINK (1976 a und b) zu machen, wonach sich das RB/ELS aus Teilstücken der vier intermetamerale Muskelringe der frühembryonalen Herzanlage (2.2.1) differenzieren soll. Anders als bei Mensch (ANDERSON et al., 1976) und Ratte (TOTH & SCHIEBLER, 1967) unterscheiden sich ihre Zellen beim Frettchen nicht vom übrigen Gewebe der Herzanlage (MARINO et al., 1979). Einen phylogenetischen Beweis für die Ringtheorie liefert eine besondere Erregungsleitungsstruktur der Vögel. Der beim Huhn vorkommende Truncobulbarknoten an der linken Wand der Aortenwurzel hat über den sog. Fasciculus truncobulbaris Verbindung mit der Aufteilungsstelle des His'schen Bündels (KIM & YASUDA, 1979). Diese Verbindung stimmt mit dem Verlauf des von SANDERS et al. (1986) beschriebenen Septumschenkels (2.3.1.2) und dem bei GOSSRAU (1968) abgebildeten "mittleren Schenkel" überein, und soll sich vom embryonalen Bulboventrikularring ableiten (KIM & YASUDA, 1980).

Die gemutmaßten Beziehungen der intermetamerale Muskelringe der embryonalen Herzanlage zu den Strukturen des ausdifferenzierten RB/ELS beim Säuger (WENINK, 1976) und Vogel (KIM & YASUDA, 1980) sind in Tabelle 15 zusammengestellt.

RB/ELS	Mensch	Huhn
Sinusknoten	SAR	SAR
AV-Knoten	SAR x AVR	AVR x BVR
AV-Bündel	BVR x AVR	dors. BVR
li. TS	BVR x AVR	caud. BVR
re. TS	BVR	caud. BVR
Fasc. TB	-----	vent. BVR
TB-Knoten	-----	TBR x BVR
Quelle	WENINK, 1976	KIM & YASUDA, 1980

Tabelle 15: Beziehungen der Muskelringe des embryonalen Herzens zu den Strukturen des ausdifferenzierten Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems.

AVR, BVR, SAR und TBR = Atrioventrikular-, Bulboventrikular-, Sinuatrial- und Truncobulbarring; li. bzw. re. TS = linker bzw. rechter Tawaraschenkel; Fasc. TB = Fasciculus truncobulbaris; TB-Knoten = Truncobulbarknoten.

Der nahezu vollständige Erhalt des Truncobulbarrings in Form des ringförmig um die Aortenwurzel verlaufenden retroaortalen Bündels ist beim Hühnerfetus immunhistochemisch bewiesen (SANDERS et al., 1986).

Aus Tabelle 15 geht hervor, daß sich vom Sinuatrialring nur ein Rest in Form des Sinusknotens zu spezifischer Muskulatur weiterdifferenziert, während der AV-Ring nur in Verbindung mit anderen Ringen Bedeutung hat. Der Bulboventrikularring nimmt eine Mittelstellung zwischen diesem und dem beim Säuger nicht zum RB/ELS beitragenden Truncobulbarring ein.

Es wird ein vom Truncobulbarring zum Sinuatrialring gerichtetes Gefälle erkennbar, entlang dem fortschreitend weniger Gewebe der Muskelringe im RB/ELS erhalten bleibt. Die Zunahme der Impuls- und Kontraktionsfrequenz während der funktionellen Cardiogenese (2.2.2) und die Rangordnung der Reizbildungszentren im adulten Herzen folgen dem gleichen Gradienten. Daraus ergibt sich als Schlußfolgerung, daß mit fortschreitender Reduzierung der intermetamerale Muskelringe eine funktionelle Spezialisierung des im RB/ELS erhaltenen Derivates einhergeht.

Die Lokalisation der beim Rinderfetus vorübergehend vorhandenen " node-like-structure " und des vorderen AV-Knotens in fetalen und malformierten menschlichen Herzen (ANDERSON et al., 1974 b; ANDERSON et al., 1976; WENINK, 1978) legen ebenfalls die Richtigkeit der Ringtheorie und eine, bezogen auf die Ausbreitungsrichtung der Erregungswelle, nach proximal fortschreitende Reduzierung der Ringanteile nahe.

Die Entstehung der Purkinjefasern aus den inneren Trabekeln des Ventrikelmyocards (VIRAGH & CAHLLICE, 1977 b) steht mit der Konturfasertheorie von BENNINGHOFF (1923) in Einklang.

Daß es sich bei den Zellen des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems keineswegs um erhaltene Myoblasten der Embryonalzeit handelt, zeigen die vom Entwicklungsalter abhängigen Veränderungen ihrer funktionellen Leistungen, ihrer Morphologie und ihres Stoffwechsels (s.o.).

3.5 Hypothese der mechano-elektrischen Rückkopplung

Die offenbar auf den Kontraktionszustand des Herzmuskels abgestimmte Reizbildung im Sinusknoten ist bisher ein rein empirisch postuliertes Phänomen.

Beim Menschen wurde der im Zentrum des Knotens verlaufenden Arteria sinuauricularis neben ihrer nutritiven Bedeutung für den Sinusknoten eine mechanische Einflußnahme auf die nodale Impulserzeugung zugeschrieben (JAMES, 1970). Der aortennahe Ursprung dieses Gefäßes aus dem Koronarsystem soll dessen Pulswelle eignen, einen den Druckverhältnissen in der Aortenwurzel adäquaten Impuls an die Schrittmacherzellen des Sinusknotens weiterzugeben (JAMES et al., 1970 u. 1977).

Der z.T. paranodale Verlauf der Sinusknotenarterie beim Rind (SCHIEBLER et al., 1972), ihr extracardialer Ursprung bei Ratte und Maus (HALPERN, 1955; VAN MIEROP & GESSNER, 1970; DOMENECH-MATEU & ORTS-LLORCA, 1976) und das Fehlen einer distinkten Sinusknotenarterie beim Maulwurf (KIKUCHI, 1976) lassen diesen Mechanismus eher fraglich erscheinen. Ferner ist, da die Systole der Vorhöfe erst gegen Ende der Kammerdiastole einsetzt (BAUEREISEN, 1979), der zeitliche Zusammenhang des mechanischen Rückkopplungsimpulses mit der Kammersystole unbefriedigend. Aus dem Gesagten leiten sich die beiden folgenden Forderungen für einen mechano-elektrischen Feedback der Herztätigkeit ab:

1. Der Mechanismus muß bei allen Tierarten nachvollziehbar sein.
2. Es muß ein zeitlich sinnvoll erscheinender Zusammenhang zum Funktionszustand des Herzens gegeben sein.

Eine bei allen Tierarten gegebene Übereinstimmung besteht hinsichtlich der Lokalisation des Sinusknotens in der Wand der vorderen Hohlvene (s. 2.3.1.1). Diese streng genommen extracardiale Lokalisation schließt eine direkte Wechselwirkung zwischen Arbeitsmyocard und Sinusknoten geradezu aus. In diesem Zusammenhang dürfte dem Herzbeutel doppelte Bedeutung zukommen. Einerseits umfaßt das Pericard den Mündungsabschnitt der Vena cava cranialis gerade so, daß der sinusknotentragende Wandabschnitt im Cavum pericardii genau unterhalb des Herzbeutelansatzes liegt (s. Abb. 5) und zum anderen nimmt der Herz-

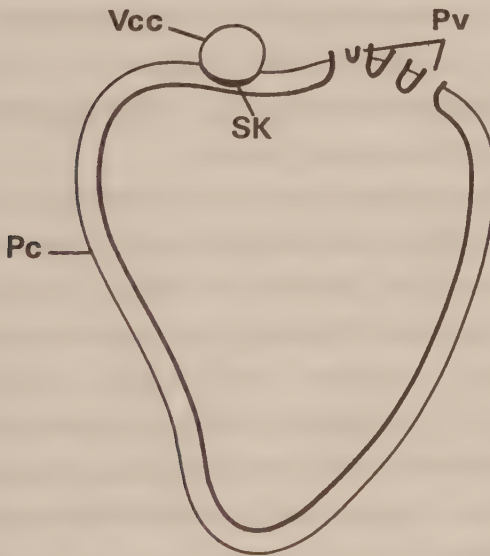


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Pericard und Sinusknoten.

Pc = Pericard, Pv = Pulmonalvenen, SK = Sinusknoten, Vcc = Vena cava cranialis

beutel alle Formveränderungen, und damit auch die diastolische Dehnung des Herzmuskels, auf.

Durch den flachen Eintritt der vorderen Hohlvene in das Cavum pericardii (s. Lehrbücher der Anatomie u. Cardiologie) entsteht eine besondere anatomische Situation, indem die ventrale Venenwand nahezu parallel zwischen dem Dach des rechten Vorhofes und einer gedachten Verbindungsebene des cavalen Herzbeutelansatzes liegt.

Für den Sinusknoten bedeutet demnach eine Dehnung des Herzbeutels, daß an seinen Polen eine Zugkraft wirksam wird, deren Maximum mit der maximalen Dehnung des Herzmuskels zusammenfällt. Gleichzeitig wird der Knoten an das Dach des rechten Vorhofes angedrückt. Die lockere Gitterstruktur des Sinusknotens läßt eine damit einhergehende Abflachung und Streckung durchaus möglich erscheinen. Es ist in diesem Zusammenhang sogar denkbar, daß eine " kritische, impulsinduzierende Streckspannung des Sinusknotens " besteht.

Die für den klinisch-pathologischen Bereich bedeutsamen Konsequenzen können an dieser Stelle nicht erschöpfend erörtert werden. Es sei nur darauf hingewiesen, daß sämtliche mit erhöhter Streckspannung des Herzbeutels einhergehenden Zustände (Elastizitätsverlust des Pericards, abnorme Füllung, hypertrophe oder dilatative Vergrößerung des Herzmufanges, etc.) unmittelbaren Einfluß auf die Reizbildung insofern ausüben würden, als die kritische impulsinduzierende Streckspannung des Sinusknotens früher erreicht würde als unter normalen Bedingungen.

Es muß unbedingt betont werden, daß es sich bei einer mechano-elektrischen Rückkopplung der Herztätigkeit bestenfalls um einen stabilisierenden Einfluß auf die Reizbildung handeln kann, wie es bereits James (1970 u. 1977) ausdrücklich hervorgehoben hat .

Auch für die Tätigkeit des Atrioventrikularknotens wird eine mechanische Wechselwirkung mit dem Funktionszustand des Herzmuskels nicht

ausgeschlossen. Bei der Ratte ist der Knoten zwischen einem Hoch- und einem Niederdrucksystem, nämlich dem rechten Atrium und dem linken Ventrikel, lokalisiert (MORAVEC & MORAVEC, 1982). ASCHOFF (1910 a) betont den engen Kontakt des AVK zur Aortenwurzel und ASCHOFF (1913) und MÖNCKEBERG (1921) weisen auf die räumlichen Beziehungen des Sinus- und Atrioventrikularknotens zum Klappenapparat des Herzens hin .

4 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde das Schrifttum zur morphologischen und funktionellen Differenzierung des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems bearbeitet und im Hinblick auf ihre wechselseitige Bedeutung kritisch besprochen.

Aus didaktischer Sicht erscheint eine Gliederung der funktionellen Cardiogenese in drei Funktionsstadien sinnvoll, während derer die embryonale Herzanlage eine elektrische und mechanische Reifung durchmacht, bevor das Blut die Gefäßbahn durchströmt. Erst während späterer Entwicklungsabschnitte entsteht ein morphologisch differenziertes Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem, dessen onthogenetisch ältesten Abschnitt das Atrioventrikularbündel darstellt.

Der Ursprung des ausdifferenzierten Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems läßt sich auf Teile ringförmiger Einschnürungen des frühembryonalen Herzschlauches zurückführen. Die Reduzierung dieser Ringe und die funktionelle Spezialisierung der entsprechenden Strukturen des RB/ELS folgen demselben cranio-caudalen Gradienten.

Einige morphologische Befunde geben Anlaß, an neue Möglichkeiten einer mechano-elektrischen Wechselwirkung zwischen dem Kontraktionszustand des Herzmuskels und der Reizbildung im Sinusknoten zu denken.

5 SUMMARY

Morphologic and functional development of the cardiac conducting system - a monography

In the present paper the literature dealing with differentiation of the cardiac conducting system was reviewed and discussed with response to morphologic and functional interactions.

From the didactical point of view a subdivision of functional cardiogenesis into three different stages is justified. During these periods an electrical and mechanical maturation takes place in the cardiac primordium before circulation begins.

A morphologically well defined conducting system arises in later developmental stages. The first part of this system to be differentiated is the atrioventricular bundle. The finally conducting system originates from myocardial rings of the early embryonic hearttube. Reduction of these rings and functional specialization of the corresponding structures of the conductive tissue are correlating features.

Some morphological data gives rise to take new possibilities of a mechano-electrical feedback between cardiac contraction an impulse-generation in the sinus node into consideration.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- ANDERSON, R.H. & TAYLOR, I.M. , 1972 : Development of atrioventricular specialized tissue in human heart. *Br. Heart J.* 34, 1205 - 1214.
- ANDERSON, R.H., WILKINSON, J.L., ARNOLD, R. and LUBKIEWICZ, K., 1974 a : Morphogenesis of bulboventricular malformations. I. Consideration of embryogenesis in the normal heart. *Brit. Heart J.* 36, 242 - 255.
- ANDERSON, R.H., BECKER, A.E.; ARNOLD, R. and WILKINSON, J.L., 1974 b : The conducting tissues in congenitally corrected transposition. *Circ.* 50, 911 - 923.
- ANDERSON , R.H., BECKER, A.E., WENINK, A.C.G. and JANSE, M.J., 1976 : The development of the cardiac specialized tissue. In : Wellens, H.J.J., Lie, K.I. and Janse, M.J. (eds.), *The conduction system of the heart : structure, function and clinical implications.* Lea & Febiger , Philadelphia, 1976, pp. 1 - 28 .
- ANDERSON, R.H., YEN, H.S., BECKER, A.E. and GOSLING, J.A., 1978 : The development of the sinoatrial node . In : Bonke, F.I. (ed.), *The sinusnode.* The Hague, M. Nijhoff Medical Division, Boston - London, pp. 166 - 182.
- ANDERSON, R.H. & TYNAN, M., 1981 : Embryology of the heart. In : Kragenbühl, H.P. & Kübler, W. (Hrsg.), *Kardiologie in Klinik und Praxis.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1981, pp. 1.1 - 1.12 .
- ARGÜELLO, C. and SERVIN, M., 1981 : The importance of extracellular matrix components in development of the embryonic chick heart. In : *Perspectives in cardiovascular research, Vol. 5. Mechanisms of cardiac morphogenesis and teratogenesis,* Pexrieder, T. (ed.), Raven Press, New York, pp. 167 - 180 .
- ARGÜELLO, C., ALANIS, J., PANTAJO, O. and VALENZUELA, B., 1986 : Electrophysiological and ultrastructural study of the atrioventricular -canal during the development of the chick embryo. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 18, 499 - 510 .
- ARLUK, D.J. & RHODIN J.A.G., 1974 : The ultrastructure of calf heart fibers with special reference to nexuses and their distribution. *J. Ultrastruct. Res.* 49 : 11 - 23 .

- ASCHOFF, L., 1908 : Über den Glycogengehalt des Reizleitungssystems des Säugetierherzens. Verh. dtsch. path. Ges. 12 : 150 - 153 .
- ASCHOFF, L., 1910 a : Referat über die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den spezifischen Muskelsystemen des Herzens. Verh. dtsch. path. Ges. 14. Tgg., 1910, 3 - 35 .
- ASCHOFF, L., 1910 b : Nervenflechte des Reizleitungssystems des Herzens. Dtsch. med. Wschr. 36, 104 .
- ASCHOFF, L., 1913 : Diskussionsbemerkung zu MÖNCKEBERG, J.G., 1913 : Zur Entwicklungsgeschichte des Atrioventrikularsystems. Verh. dtsch. path. Ges. 16. Tgg., Marburg, 1913, 228 - 249 .
- BARGMANN, W., 1977 : Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 7. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 246 - 254 .
- BARRY, A., 1948 : The functional significance of cardiac jelly in the tubular heart of the chick embryo . Anat. Rec. 102, 289 - 298 .
- BAUEREISEN, E., 1979 : Herz. In : Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 5. Auflage, Keidl, W.D. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 5.1 - 5. 37 .
- Becker, A., 1978 : General comments to the relation between structure and function of the sinus node . In : The sinus node, Bonke, F.I. (ed.), The Hague, M. Nijhoff Medical Division, Boston - London .
- BENNINGHOFF, A., 1921 : Beiträge zur vergleichenden Entwicklungsgeschichte des Amphibienherzens. Morph. Jb. 51, 355 - 412 .
- BENNINGHOFF, A., 1923 : Über die Beziehung des Reizleitungssystems und der Papillarmuskeln zu den Konturfasern des Herzschlauches. Verh. Anat. Ges. 32 , 185 - 208 .
- BENNINGHOFF, A., 1929 : Über die Entwicklung der Muskelarchitektur im Innern der menschlichen Herzkammern. Morph. Jb. 63 , 208 - 242 .
- BERSCH, W., 1973 : Über das Moderatorband der linken Herzkammer. Basic Res. Card. 68 , 225 - 238 .

- BHATNAGAR, K.P. & SPOONAMORE, BA., 1979 : Ultrastructure of the atrioventricular node of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *Acta anat.* 105, 157 - 180 .
- BILIKIEWICZ, T., 1932 : Die Embryologie im Zeitalter des Barock und Rokoko. *Abh. d. Inst. f. Gesch. d. Med. an der Univ. Leipzig*, Bd. II., Georg Thieme Verlag, Leipzig .
- BLECHSCHMIDT, E., 1947 : Die Formbildung der Herzmuskulatur. *Anat. Anz.* 96, 189 - 191 .
- BOGUSCH, G., 1979 : Electron microscopic investigations on the differentiation of Purkinje cells in the ontogenetic development of the chicken heart. *Anat. Embryol.* 155, 259 - 271 .
- BOUSEN-MØLLER, F. & TRAUNUM-JENSEN, J., 1972 : Rabbit heart nodal tissue, sinu-atrial ring bundle and atrioventricular connections identified as a neuromuscular system. *J. Anat.* 112, 367 - 382 .
- BRANDT, W., 1954 : Fetal circulation and the development of the prime movers of right atrioventricular ring in the human heart. *Acta Anat.* 22, 216 - 227 .
- BREMER, J.L., 1929 : The influence of the bloodstream on the development of the heart. *Anat. Rec.* 42, 6 .
- BRUSCA, A. & ROSETTANI, E., 1973 : Activation of the human fetal heart. *Am. Heart J.* 86, 79 - 87 .
- CAESAR, R., EDWARDS, GA. & RUSKA, H., 1958 : Elekton microscopy of the impulse conduction system of the sheep heart. *Z. Zellforsch.* 48, 698 - 719 .
- CHALLICE, C.E. & VIRAGH, S., 1980 : Origin and early differentiation of the sinuatrial node in the mouse. In : *Advances in myocardiology*, Vol. 1, Tajuddin, M., Das, P.K., Tariq, M. and Dhalla, N.S. (eds.) University Park Press, Baltimore, pp. 267 -277 .
- CHUAQUI, B., 1973 : Zur Histogenese des Atrioventrikularknotens beim Menschen. *Basic Res. Cardiol.* 68, 266 -276 .
- COPENHAVER, W.M., 1924 : Experimental study of the development of the heart of *Amblystoma*. *Anat. Rec.* 29, 110 .

- COPENHAVER, W.M., 1939 : Initiation of beat and intrinsic contraction rates in the different parts of the Amblystoma heart. *J. Exp. Zool.* 80, 193 - 224.
- COUCH, J.R., WEST, T.C. and HOFF, H.E., 1969 : Development of the action potential of the prenatal rat heart. *Circ. Res.* 24, 19 - 31.
- CRANFIELD, P.F., 1965 : The atrioventricular node and ventricular conduction system in the nonmammalian heart. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 172, 145 - 150.
- CZARNECKI, C.M., 1973 : A histologic study of the developing conduction system in the turkey heart. *Poult. Sci.* 52 (4), 1428 - 1439.
- DANILO, P.J., REDER R.F., BINAH, O. and LEGATO, M.J., 1984 : Fetal canine cardiac Purkinje-fibres: electrophysiology and ultrastructure. *Am. J. Physiol.* 246 (2 Pt 2) H 250 - H 260.
- DAVIES, F., FRANCIS, E.T.B. and KING, T.S., 1952 : The conducting system of the crocodilian heart. *J. Anat. (Lond.)* 86, 152 - 161.
- DAVIS, C.L., 1927 : The development of the human heart from its first appearance to the stage found in embryos of twenty paired somites. *Contr. Embryol. No. 107, Carnegie Inst., Wash. Publ.* 380, 19, 245 - 284.
- DE HAAN, R.L., 1959 : Cardia bifida and the beginning of the pacemaker function in the early chick heart. *Dev. Biol.* 1, 586 - 602.
- DE HAAN, R.L., 1961 : Differentiation of the atrioventricular conducting system of the heart. *Circ.* 24, 458 - 470.
- DE HAAN, R.L., 1963 a : Organization of the cardogenic plate in the early chick embryo. *Acta Embryol. Morphol.* 6, 26 - 38.
- DE HAAN, R.L., 1963 b : Regional organization of pre-pacemaker cells in the cardiac primordia of the early chick embryo. *J. Embryol. Exptl. Morphol.* 11, 65 - 76.
- DE HAAN, R.L., 1965 : Development of pacemaking tissue in the embryonic heart. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 127, 7 - 18.
- DE HAAN, R.L., 1970 : Cardiac development: A problem in need of synthesis. *Am. J. Cardiol.* 25 (2), 139 - 140.

- DOERR, W., 1957 : Die Morphologie des Reizleitungssystems, ihre Orthologie und Pathologie. In : Rhythmusstörungen des Herzens, Bd. I., Konrad Sprang (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 1 -25 .
- DOMENECH-MATEU, J.M. & BOYA-VEGUÉ, J., 1975 : An ultrastructural study of sinuatrial node cells in the embryonic rat heart. *J. Anat.* 119 (1), 77 - 83 .
- DOMENECH-MATEU, J.M. & ORTS-LLORCA, F., 1976 : Arterial vascularization of the sinuatrial node in the embryonic rat heart. *Acta Anat.* 94 (3), 343 - 355 .
- EROKHINA, I.L. & RUMAJENTSEV, P.P., 1986 : Ultrastructure of DNA-synthesis and mitotically dividing myocytes in sinuatrial node of mouse embryonal heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 18 (12) 1219 - 1232 .
- FAHR, 1908 : Zur Frage der atrioventrikulären Muskelverbindungen im Herzen. *Verh. dtsh. path. Ges.* 12, 153 - 160 .
- FIELD, E.J., 1951 b : The nervous component of the atrioventricular bundle. *J. Anat.* 85, 105 -112 .
- FORSGREN, S., ERIKSON, A. and THORNELL, L.E., 1979 : Identification of Purkinje-fibres in the bovine fetal heart. *J. Ultrastr. Res.* 69 , 143 -144 .
- FORSGREN, S., THORNELL, L.E. and ERIKSON, A., 1980 : The development of the Purkinje-fibre system in the bovine fetal heart. *Anat. Embryol.* 159, 125 -135 .
- FORSGREN, S. & THORNELL, L.E., 1981 : The development of Purkinje-fibres and ordinary myocytes in the bovine fetal heart. An ultrastructural study. *Anat. Embryol.* 162 , 127 -136 .
- FORSGREN, S., ERIKSON, A., KJÖRELL, K. and THORNELL, L.E., 1982 : The conduction-system in the human heart at midgestation - Immunohistochemical demonstration of the intermediate filament protein skeletin. *Histochemistry* 75, 43 -52 .
- FORSGREN, S. & THORNELL, L.E., 1982 : Differentiation of Purkinje-fibres and ordinary ventricular myocytes in the bovine fetal heart: an immuno- and histochemical study. *Histochem. J.* 14, 929 -942 .

- FORSQREN, S., STREHLER, E. and THORNELL, L.E., 1983 : Differentiation of the atrioventricular node, the atrioventricular bundle and the bundle branches in the bovine heart: An immunohistochemical and enzyme histochemical study. *Histochem. J.* 15, 1099 - 1111 .
- FRINK, R.J. & JAMES, T.N., 1973 : Normal blood supply to the human His bundle and proximal bundle branches. *Circ.* 47, 8 - 18 .
- FWJII, S., HIROTA, A. and KAMINO, K., 1980 : Optical signals from early embryonic chick heart stained with potential sensitive dyes: evidence for electrical activity. *J. Physiol. (London)* 304, 503 - 518 .
- FWJII, S., HIROTA, A. and KAMINO, K., 1981 a : Optical recording of development of electrical activity in the embryonic chick heart during early phases of cardiogenesis. *J. Physiol.* 311, 147 - 160 .
- FWJII, S., HIROTA, A. and KAMINO, K., 1981 b : Optical indications of pace-maker potential and rhythm generation in early embryonic chick heart. *J. Physiol.* 312, 253 - 263 .
- FWJII, S., HIROTA, A. and KAMINO, K., 1981 c : Action potential synchrony in embryonic precontractile chick heart: Optical monitoring with potentiometric dyes. *J. Physiol.* 319, 529 - 541 .
- GARDNER, E. & O'RAHILLY, R., 1976 : The nerve supply and conducting system of the human heart at the end of the embryonic period proper. *J. Anat.* 121, 571 - 587 .
- GENNSER, G. & NILSON, E., 1970 : Excitation and impulse conduction in the human fetal heart. *Acta Physiol. Scand.* 79, 305 - 320 .
- GOERTTLER, K., 1954 : Durchströmungsversuche an Glasmodellen embryonaler Herzanlagen. *Verh. dtsch. path. Ges.* 38, 220 - 223 .
- GOERTTLER, K., 1963 : Entwicklungsgeschichte des Herzens. In : Bargmann W. und DOERR, W. (Hrsg.) *Das Herz des Menschen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 21 - 87 .
- GOSS, C.M., 1938 : The first contractions of the heart in rat embryos. *Anat. Rec.* 70, 505 - 524 :.
- GOSS, C.M., 1942 : The physiology of the mammalian heart before circulation. *Am. J. Physiol.* 137, 146 - 152 .

- GOSS, C.M., 1952 : Development of the median coordinated ventricle from the lateral hearts in rat embryos with three to six somites. *Anat. Rec.* 112, 761 - 796 .
- GOSSRAU, R., 1968 : Über das Reizleitungssystem der Vögel. Histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen. *Histoch.* 13, 111 - 159 .
- GOSSRAU, R., 1971 : Über zusätzliches Reizleitungsgewebe im Hamsterherzen. *Z. Zellforsch.* 115, 587 - 592 .
- GRIMES, M., GREENSTEIN, J.S. and FOLEY, R.C., 1958 : Observations on the early embryology of the bovine heart in embryos with six to twenty paired somites. *Am. J. Vet. Res.* 19, 591 - 599 .
- HALPERN, M.H., 1955 : The sinu-atrial node of the rat heart. *Anat. Rec.* 123, 425 - 435 .
- HAYASHI, K., 1962 : An electron microscope study on the conducting system of the cow heart. *Jap. Card. J.* 26, 765 - 825 .
- HEINE, H., 1972 : Zur Stammes- und Entwicklungsgeschichte des Reizleitungssystems in Säugetierherzen. *Ztschr. Anat. Entwicklungsgesch.* 137, 86 - 105 .
- HEINTZBERGER, C.F.M., 1973 : The development of the sinu-atrial node in the mouse. In : Proceedings of the 97th meeting of the Netherlands Association of Anatomists, Amsterdam, 10. Febr. 1973 . *Acta Morphol. Neerl. Scand.*, 1973 , 11 , 225 .
- HEINTZBERGER, C.F.M., 1974 : The development of the sinu-atrial node in the mouse. *Acta Morphol.* 12, 317 - 330 .
- HIROTA, A., FUJII, S. and KAMINO, K., 1979 : Optical monitoring of spontaneous electrical activity of 8-somite embryonic chick heart. *Jap. J. Physiol.* 29 (3) , 635 - 639 .
- HOFF, E.C., KRAMER, T.C. and DU BOIS, D., 1939 : The development of the electrocardiogram of the embryonic heart. *Am. Heart. J.* 17, 470 - 488 .
- IRISAWA, H., 1978 : Comparative physiology of cardiac pacemaker mechanism. *Physiol. Rev.* 58, 461 - 498 .

- d'IRSAY, S., 1930 : Albrecht von Haller. Eine Studie zur Geistesgeschichte der Aufklärung. Arb. d. Inst. f. Gesch. d. Med. an der Univ. Leipzig, Bd. I., Georg Thieme Verlag, Leipzig .
- JAMES, T.N., 1966 : Distribution of cholinesterase within the sinus node and AV-node of the human heart. *Anat. Rec.* 155, 151 -161 .
- JAMES, T.N., 1970 : Cardiac conducting system : fetal and postnatal development. *Am. J. Cardiol.* 25, 213 -226 .
- JAMES, T.N., 1977 : The sinus node. *Am. J. Cardiol.* 40, 965 -986 .
- JAMES, T.N. & MARSHALL, T.K., 1976 : Persistent fetal dispersion of the AV-node and His bundle within the central fibrous body. *Circ.* 53 (6), 1026 -1034 .
- JAMES, T.N., SHERF, L., FINE, G. and MORALES A.R., 1966 : Comparative ultrastructure of sinusnode in man and dog. *Circ.* 34, 139 -163 .
- JANSE, M.I., ANDERSON, R.H., VAN CAPELLE, F.J.L. and DURRER, 1976 : A combined electrophysiological and anatomical study of the human fetal heart. *Am. Heart. J.* 91 (5), 556 - 562 .
- JOHNSTONE, P.N., 1925 : An inquiry into the development of the heart beat in chick embryo including the development of irritability to electrical stimulation. *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 36, 299 - 315 .
- KÄHN, W. & LEIDL, W., 1987 : Die Ultraschall-Biometrie von Pferdefeten in utero und die sonographische Darstellung ihrer Organe. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 94, 509 - 515 .
- KAMINO, K., HIROTA, A. and FUJII, S., 1981 : Localization of pacemaking activity in early embryonic heart monitored using voltage-sensitive dye. *Nature* 290, 595 - 597 .
- KARLSON, P., 1980 : Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. 11. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- KEITH, A., 1904 : The evolution and action of certain muscular structures of the heart. Hunterian Lecture, *Lancet* I. 555, Lecture I 22. 2. 04 .
- KEITH, A. & FLACK, M.W., 1906 : The auriculo-ventricular bundle of the human heart. *Lancet* II. 359 - 364 .

- KEITH, A. & FLACK, M.W., 1907 : The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. *J. Anat. Physiol.* 41, 172 - 189.
- KIKUCHI, S., 1976 : The structure and innervation of the sinu-atrial node of the mole heart. *Cell. Tiss. Res.* 172, 345 - 356.
- KIM, Y. & YASUDA, M., 1979 : The cardiac conducting system of the fowl. *Zbl. Vet. Med. C., Anat., Histol., Embryol.* 8, 138 - 150.
- KIM, Y. & YASUDA, M., 1980 : Development of the cardiac conducting system in the chick embryo. *Anat. Histol. Embryol.* 9, 7 - 20.
- KJÖRELL, U. & Thornell, L.E., 1982 : Identification of a complex between alpha-actin and the intermediate filament subunit skeleton in bovine heart Purkinje-fibres. *Europ. J. Cell. Biol.* 28, 139 - 144.
- KOCH, W., 1909 : Über die Blutversorgung des Sinusknotens und etwaige Beziehungen des letzteren zum Atrioventrikularknoten. *Mchn. med. Wschr.* 56, 2362 - 2364.
- KÜLBS, F., 1912 : Über das Reizleitungssystem bei Amphibien, Reptilien und Vögeln. *Z. Exptl. Pathol. Therap.* 11, 51 - 68.
- LAANE, H.M., 1978 a : The septation of the arterial pole of the heart in the chick embryo. I. Introduction. *Acta Morphol. Neerl. Scand.* 16, 17 - 28.
- LAANE, H.M., 1978 b : The septation of the arterial pole of the heart in the chick embryo. II. Development of the truncus arteriosus of the heart of the chick embryos from 4 to 5 days of incubation. *Acta Morphol. Neerl. Scand.* 16, 29 - 53.
- LAWRENTJEW, B.I. & GURWITSCH-LASOWSKAJA, A.S., 1930 : Zur Frage der Innervation des Atrioventrikulärbündels. *Ztschr. mikrosk. anat. Forsch.* 21, 585 - 596.
- LEV, A. & WATNE, A.L., 1954 : Method for routine histographic study of human sinu-atrial node. *Am. Med. Ass. Arch. Path.* 57, 168 - 177.
- LEV, A., WIDRAN, J. and ERIKSON, E.E., 1951 : A method for the histologic study of the atrioventricular node, bundle and branches. *Am. Med. Ass. Arch. Pathol.* 52, 73 - 83.

- LICHNOVSKY, V., OBRUCNIK, M., MALEK, V. and NEDBALEK, A., 1979 : Development of the conducting systems of the human embryonic and fetal heart. Differentiation of the sinu-atrial node. *Folia Morphol. (Praha)* 27 (1), 31 - 35.
- LIEBERMANN, M., 1970 : Physiologic development of impulse conduction in embryonic cardiac tissue. *Am. J. Cardiol.* 25, 279 - 284.
- LIEBERMANN, M., HORNES, C.R. and PURDY, J.E., 1978 : Development of electrical activity in embryonic myocardial cells . In : *Fetal and newborn cardiovascular physiology*, Vol. 1., Longe, L.D. and Renau, D.D. (eds.) Garland S.T.P.M. Press, New York, pp. 237 - 255.
- LIEBERMANN, M. & DE CARVALHO, A.P., 1965 a : The electrophysiological organization of the embryonic chick heart. *J. Gen. Physiol.* 49, 351 - 363.
- LIEBERMANN, M. & DE CARVALHO, A.P., 1965 b : The spread of excitation in embryonic chick heart. *J. Gen. Physiol.* 49, 365 - 379.
- LOS, J.A. & LANGEMEIJER-VAN EIJNDTHOVEN, E., 1977 : The fusion of the atrioventricular endocardial cushion in the heart of the chick and the mouse embryo. *Acta Morphol. Neerl. Scand., Proceedings of the 109th meeting of the Netherlands Association of Anatomists*, 16, 138 - 139.
- MALL, F.P., 1912 : On the development of the human heart . *Am. J. Anat.* 13, 249 - 298.
- MARINO, T.A., TRUEX, R.C. and MARINO D.R., 1979 : The development of the atrioventricular node and the bundle in the ferret heart. *Am. J. Anat.* 154, 135 - 150.
- MARINO, T.A. & SEVERDIA, J.B., 1982 : Fine structural examination of the single heart tube in 15 day ferret embryo. *Cell. Tiss. Res.* 221 (3), 597 - 605.
- MARINO, T.A. & SEVERDIA, J.B., 1982 : The early development of the atrioventricular node and bundle in the ferret heart. 95th Annual Meeting of the American Association of Anatomists, Indianapolis, Indiana, USA, April 4 - 8, 1982. *Anat. Rec.* 202 (3), 119 A - 120 A.
- MARINO, T.A. & SEVERDIA, J.B., 1983 : The early development of the atrioventricular node and bundle in the ferret heart . *Am. J. Anat.* 167 (3), 299 - 312.

- MASSON-PÉVET, M., BLEEKER, W. and GROS, D., 1979 : The plasmamembrane of leading pacemaker cells in the rabbit sinus node . A qualitative and quantitative ultrastructural analysis. *Circ. Res.* 45, 621 - 629 .
- MATSUI, K. & SAWAZAKI, H., 1979 : Relationship between the wave from QRS-komplex and the formation of the specific cardiac muscle in the free ventricular wall of several species of vertebrates in developing stage. *Jap. J. Vet. Sci.* 41 (2), 109 - 117 .
- MEDA, E. & FERRONI, A., 1959 : Early functional differentiation of heart muscle cells . *Experimentia* 15, 427 - 428 .
- MEIJER, A.E.F.H. & DE VRIES, G.P., 1978 : Enzyme histochemical studies on the Purkinje fibres of the atrioventricular system of the bovine and porcine hearts. *Histochem. J.* 10, 399 - 408 .
- MICHEL, G., 1983 : Kompendium der Embryologie der Haustiere. 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, pp. 246 - 255 .
- MICHEL, G. & GUTTE, G., 1966 : Zur Ausbildung der Purkinjefasern im Herzen verschiedener Säugetiere und des Huhnes unter besonderer Berücksichtigung des Glykogenvorkommens. *Anat. Anz.* 119, 188 - 195 .
- MIEROP, L.H.S. van, 1967 : Location of pacemaker in chick embryo heart at the time of initiation of heartbeat. *Am. J. Physiol.* 212, 407 - 412 .
- MIEROP, L.H.S. van, & GESSNER, H., 1970 : The morphologic development of the sinoatrial node in the mouse. *Am. J. Cardiol.* 25, 204 - 212 .
- MIEROP, L.H.S. van, & KUTSCHE, LM., 1986 : Embryology of the heart. In : *The heart - arteries and veins* . Hust, J.W. (Chief ed.), Mc Graw Book Company, New York, pp. 3 - 16 .
- MÖNCKEBERG, J.G., 1908 : Über die sogenannten abnormen Sehnenfäden im linken Ventrikel des menschlichen Herzens und ihre Beziehungen zum Atrioventrikularbündel. *Verh. dtsh. path. Ges.* 12, 160 - 164 .
- MÖNCKEBERG, J.G., 1913 : Zur Entwicklungsgeschichte des Atrioventrikularsystems . *Verh. dtsh. path. Ges.*, 16. Tgg., Marburg, 1913, 228 - 249 .
- MÖNCKEBERG, J.G., 1921 : Das spezifische Muskelsystem im menschlichen Herzen . Ein Beitrag zu seiner Entwicklungsgeschichte, *Anatomie, Physiologie und Pathologie. Erg. Path.* 19 (II), 328 - 348 .

- MORAVEC, M. & MORAVEC, J., 1982 : Presence of mechanoreceptors in the atrioventricular junction of the rat heart : microanatomical and ultrastructural evidences. *J. Ultrastr. Res.* 81, 47 - 65 .
- MORRIS, E.W.T., 1976 : Observations on the source of embryonic myocardioblasts . *J. Anat.* 21, 47 - 64 .
- MUIR, A.R., 1951 : The development of the sinu-atrial node in the heart of the sheep. *J. Anat.* 85, 430 .
- MUIR, A.R., 1954 : The development of the ventricular part of the conducting tissue in the heart of the sheep. *J. Anat.* 88, 381 - 391 .
- MUIR, A.R., 1957 : Observations on the fine structure of the Purkinje-fibres in the ventricles of the sheep's heart. *J. Anat.* 91, 251 - 257 .
- NANDY, K. & BOURNE, G.H., 1963 : A study of the morphology of the conduction tissue in mammalian hearts. *Acta Anat.* 53, 217 -226 .
- NAVARATNAM, V., 1965 : The development of the specialized musculature of the human heart. *Ceylon J. Med. Sci.* 14, 68 - 85 .
- NEEDHAM, J., 1959 : A history of embryology. Cambridge Univ. Press.
- NONIDEZ, J.F., 1943 : The structure and innervation of the conductive system of the heart of the dog and rhesus monkey, as seen with a silver impregnation technique. *Am. Heart J.* 26, 577 - 597 .
- OBRUCNIK, M. & LICHNOVSKY, V., 1980 : Development of the conducting system of the human heart. *Folia Morphol. (Praha)* 28 (3), 278 - 281.
- OHMORI, S., 1927 : Vergleichende anatomische Untersuchungen über das Atrioventrikulärbündel des Kaltblüterherzens. *Fukuoka Acta. Med.* 20, 88 - 89 .
- OJEDA, J.L. & HURLE, J.M., 1981 : Establishment of the tubular heart. Role of cell death. In : *Perspectives in cardiovascular research*, Vol. 5. Pexrieder, T. (ed.), Raven Press, New York, pp. 101 - 113 .
- OLIPHANT, L.W. & LOEWEN, R.D., 1976 : Filament system in Purkinje cells of the sheep heart : possible alterations of myofibrillogenesis. *J. Molec. Cell. Cardiol.* 8, 679 - 688 .

- OPPENHEIMER, J.M., 1967 : Essays in the history of embryology and biology. The M.I.T. Press, Mass. Inst. Techn., Cambridge/Mass. and London/Engl.
- OTSUKA, N, WADA, T., MUKUDAI, T., KANDA, S. and SASAKI, J., 1979 : Embryologic and histochemical study of the conduction system of the heart in rats. *Acta Histochem. Cytochem.* 12 (6), 590 .
- PAGE, E., POWER, B., FOZZARD, H.A. and MEDDOFF, D.A., 1969 : Sarcolemmal evaginations with knob-like or stalked projections in Purkinje-fibres of the sheep's heart. *J. Ultrastruct. Res.* 28, 288 - 300 .
- PARKASH, R., BHATNAGAR, S.P. and YOSU, J.N., 1960 : The development of the conduction tissue in the heart of chick embryos. *Anat. Rec.* 136, 322 .
- PATTEN, B.M., 1922 : The formation of the cardiac loop in the chick. *Am. J. Anat.* 30 (3), 373 - 397 .
- PATTEN, B.M., 1948 : Human embryology, Blakiston Comp., New-York, pp. 85 - 137 and pp. 656 - 671 .
- PATTEN, B.M., 1949 : Initiation and early changes in the charakter of the heart beat in vertebrate embryos. *Physiol. Rev.* 29, 31 - 47 .
- PATTEN, B.M. & KRAMER, T.C., 1933 : The initiation of contraction in the embryonic chick heart. *Am. J. Anat.* 53, 349 - 375 .
- PATTEN, B.M., KRAMER, T.C. and BARRY, A., 1948 : Valvular action in the embryonic chick heart by localized apposition of endocardial masses. *Anat. Rec.* 102, 299 - 311 .
- PEREIRA, J.G.L., 1976 : Contribuiçao ao estudo do no sinu-atrial, em suínos (*Sus scrofa domestica*) I. Topografia, II. Histologia, III. Irrigação arterial. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootécnica da Universidade de São Paulo*; 13 (1), 169 - 193 (abstract) .
- PFLUGFELDER, O., 1970 : Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte und Entwicklungsphysiologie der Tiere. 2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, pp. 352 - 368 .
- PRIOLA, D.V., 1980 : Intrinsic innervation of the canine heart: effects on conduction in the atrium, atrioventricular node and proximal bundle branches. *Circ. Res.* 47, 74 - 79 .

- PURKINJE, J.E., 1845 : Mikroskopisch-neurologische Beobachtungen. Arch. Anat. Physiol. wiss. Med. 12, 281 - 295 .
- RAWLINSON, H.E., 1931 : The later development of the sinus venosus and the relation of the sinu-atrial node to it, in the calf heart. Anat. Rec. 49, 89 - 96 .
- RETZER, R., 1908 : Some results of recent investigation on the mammalian heart. Anat. Rec. 2, 149 - 155 .
- RHODIN, J.A., del MISSIER, G.P. and RIED, L.C., 1961 : The structure of the specialized impulse-conducting system of the steer heart. Circ. 24, 349 - 367 .
- RICKENBACHER, J. & MÜLLER, E., 1979 : The development of the cholinergic ganglia in the chick embryo heart. Anat. Embryol. 155, 253 - 258 .
- ROSEN, M.R., LEGATO, M.J. and WEISS, R.M., 1981 : Developmental changes in impulse conduction in the canine heart. Am. J. Physiol. 240, 546 - 554.
- ROTHSCHUH, K.E., 1963 : Meilensteine in der Erforschung von Herz und Kreislauf. In: Das Herz des Menschen. Bargmann, W. u. Doerr, W. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 1 - 20 .
- RUCKMAN, R.N., CASSLING, R.J., CLARK, E.B. and ROSENQUIST, G.C. 1981 : Cardiac function in the embryonic chick. In : Perspectives in cardiovascular research. Pexrieder, T. (ed.), Raven Press, New York, pp. 407 - 417 .
- SABIN, F.R., 1920 : Studies on the origin of blood vessels and of red blood corpuscles as seen in the living blastoderm of chicks during the second day of incubation. Contr. Embryol. Carnegie Inst., Wash. Publ., 9, 213 - 262 .
- SAKAI, T., HIROTA, A., FUJII, S. and KAMINO, K., 1983 : Flexibility of regional priority in early embryonic heart monitored by simultaneous optical recording of action potentials from multiple sites. Jap. J. Physiol. 33, 337 - 350 .
- SANDERS, E., DE GROOT, I.J., GREETS W.F., DE JARG, F., VAN HORSEEN AA., LOS, J.A. and MOORMAN, A.F., 1986 : The local expression of adult chicken heart myosin during development. II. Ventricular conducting system. Anat. Embryol. (Berlin) 174 (2), 187 - 193 .

- SANDUSKY, G.E. jr., WHITE, S.L. and WIGHTMAN, K.A., 1986 : Canine atrioventricular node: scanning electron microscopy and enzyme histochemistry. *Am. J. Vet. Res.* 47 (2) 304 - 308 .
- SCHIEBLER, T.H., 1953 : Herzstudie: I. Mitteilung: Histochemische Untersuchungen der Purkinjefasern von Säugern. *Z. Zellforsch.* 39, 152 - 167 .
- SCHIEBLER, TH., 1961 : Histochemische Untersuchungen am Reizleitungssystem tierischer Herzen. *Naturwissenschaften* 48, 502 -503 .
- SCHIEBLER, T.H. & DOERR, W., 1963 : Die Entwicklung des Reizleitungssystems. In: *Das Herz des Menschen*, Bd. I., Bargmann, W. und Doerr, W. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 169 - 181 .
- SCHIEBLER, T.H., GOSSRAU, R. und VON MOHRENSCHILD, H., 1972 : Zur Histochemie und Kapillarversorgung des Sinusknotens. *Histochem.* 30 (3), 181 - 200.
- SCHIEBLER, T.H., STARK, M. und CAESAR, R., 1956 : Die Stoffwechselsituation des Reizleitungssystems. *Klin. Wschr.* 34, 181 - 183 .
- SCHUMMER, A., 1976 : Organe des Kreislaufes. In: *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*, 1. Auflage, Bd. 3, Nickel, R., Schummer, A. und Seiferle, E. (Hrsg.), Paul Parey Verlag, Berlin u. Hamburg, pp. 17 - 44 .
- SHANER, R., 1929 : The development of the atrioventricular node, bundle of His, and sinu-atrial node in the calf; with a description of a third embryonic node-like structure. *Anat. Rec.* 44 (2), 85 - 99 .
- SHELDON, C.A., FRIEDMANN, W.F. and SYBERS, H.D., 1976 : Scanning electronmicroscopy of fetal and neonatal lamb cardiac cells. *J. Molec. Cell. Card.* 8, 853 - 862 .
- SHRIER, A. & CLAY, J.R. , 1980 : Pacemaker currents in chick embryonic heart cells change with development. *Nature* 282 (5784), 670 -671 .
- SISSMAN, N.F., 1970 : Developmental landmarks in cardiogenesis: comparative chronology. *Am. J. Cardiol.* 25, 141 - 148 .
- SNEIJDER, J. & MEIJER, A.E.F.H., 1970 : Enzyme histochemical studies on the Purkinje-fibres of canine, bovine and porcine hearts. *Histochem. J.* 2, 395 - 409 .

- SOGABE, T., MORI, H. and AKI, K., 1987 : Biochemical characterization of the conducting system of the bovine heart. *Jap. Heart. J.* 28 (1), 85 - 95 .
- SPÖRRI, H., 1976 : Blutkreislauf. In : *Lehrbuch der Veterinär-Physiologie*, 6. Auflage, Scheunert, A. u. Trautmann, A. (Hrsg.), Verlag Paul Parey, Berlin u. Hamburg, pp. 467 - 591 .
- STARCK, D., 1975 : Embryologie - Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage, 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 532 - 570 .
- STEINBECK, G., JACOB, F. and LÜDERITZ, B., 1976 : Analysis of sinusnode response to premature atrial stimulation in the isolated rabbit heart. *Proceedings of the Vth International Symposium*; Tokyo, March 14. - 18., 1976 . *Excerpta Medica Int. Congress Series No.* 395 .
- SUGI, Y. & HIRAKOW, R., 1986 : Ultrastructural quantitative characterization of sinus and av-nodal cells in the developing caprine heart compared with ordinary atrial and ventricular myocardial cells. *J. Anat.* 148 (0), 13 -24 .
- TAWARA, S., 1906 : *Das Reizleitungssystem des Herzens*. Fischer, Jena.
- TAYLOR, I.M., 1977 : The development of innervation in the rat atrio-ventricular node. *Cell. Tiss. Res.* 178 (1), 73 - 82 .
- TAYLOR, J.J., D'AGROSA, L.S. and BURNES, E.M., 1978 : The pacemaker cell of the sinoatrial node of the rabbit. *AM. J. Physiol.* 235 , H 407 - H 412 .
- THORNELL, L.E., 1973 : Ultrastructural variation of Z-bands in cow Purkinje- fibres. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 5 , 409 - 417 .
- THORNELL, L.E. & ERICKSON, A., 1981 : Filament systems in the Purkinje- fibres of the heart. *Am. J. Physiol.* 241 : H 291 - H 305 .
- THORNELL, L.E., ERICKSON, A., STIGBRAND, T. and SJÖSTRÖM, M.; 1978 : Structural proteins of cow Purkinje-fibres and ordinary ventricular fibres - a marked difference. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 10, 605 - 616 .
- THORNELL, L.E., SJÖSTRÖM, M. and ANDERSON, K.E.; 1976 : The relationship between mechanical stress and myofibrillar organization in heart Purkinje-fibres. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 8, 689 - 695 .

- TOTH, A. & SCHIEBLER, T.H., 1967 : Über die Entwicklung der Arbeits- und Erregungsleitungsmuskulatur von Ratte und Meerschweinchen. Histologische, histochemische und elektrophysiologische Untersuchungen. Ztschr. Zellforsch. 76, 543 - 567.
- TRAUTWEIN, W. & UCHIZONO, K., 1963 : Electron microscopic and electrophysiologic study of the pacemaker in the sinu-atrial node of the rabbit. Z. Zellforsch. mikrosk. Anat. 67, 96 - 109.
- TRUEX, R.C., MARINO, T.A. and MARINO, D.R., 1978 : Observations on the development of the human atrioventricular node and bundle. Anat. Rec. 192, 337 - 350.
- TRUEX, R.C. & SMYTHE, M.Q., 1965 : Comparative morphology of the cardiac conduction tissue in animals. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1, 27, 19 - 33.
- TUGANOVSKY, W. & CEKANSKY, A., 1971 : Electrical activity of a single fibre of the human embryonic heart. Pflügers Archiv 323, 21 - 26.
- VASSAL-ADAMS, P.R., 1977 : The development of the avian atrioventricular bundle and its branches. J. Anat. 124 (1), 250.
- VIRAGH, S. & CHALLICE, C.E., 1977 a : The development of the conducting system in the mouse embryo heart. I. The first embryonic atrioventricular conduction pathway. Dev. Biol. 56 (2), 382 - 396.
- VIRAGH, S. & CHALLICE, C.E., 1977 b : The development of the conducting system in the mouse embryo heart. II. Histogenesis of atrioventricular node and bundle. Dev. Biol. 56 (2), 397 - 411.
- VIRAGH, S. & CHALLICE, C.E., 1980 : The development of the conducting system in the mouse embryo heart. III. Development of sinus muscle and sinu-atrial node. Dev. Biol. 80 (1), 28 - 45.
- VIRAGH, S. & CHALLICE, C.E., 1982 : The development of the conducting system in the mouse embryo heart. IV. Differentiation of the atrioventricular conducting system. Dev. Bio. 89 (1), 25 - 40.
- VIRAGH, S. & CHALLICE, C.E., 1983 : The development of the conducting system in the embryonic heart. Can. J. Physiol. Pharmacol. 61 (8), 775 - 792.

- VIRAGH, S. & PORTE, A., 1973 : The fine structure of the conducting system of the monkey heart (*Macaca mulata*). I. The sinu-atrial node and the internodal connections. *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.* 145, 191 - 211 .
- VITUMS, A., 1981 : The embryonic development of the equine heart. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 10 (3), 193 - 211 .
- WALKER, D., 1974 : In vitro observations on the function of the sino atrial node in the human fetus, with a comment on the fetal heart rate through pregnancy. *Biol. Neonate*, 24 (1), 138 - 144 .
- WALLS, E.W., 1947 : The development of the specialized conducting tissue of the human heart. *J. Anat. (London)* 81, 93 - 110 .
- WENINK, A.C.G., 1976 a : Development of the human cardiac conducting system. *J. Anat.* 121 (3), 617 - 631 .
- WENINK, A.C.G., 1976 b : Development of the conducting system in the human heart. Proceedings of the 106th Meeting of the Netherlands' Association of Anatomists, Amsterdam, 9. Jan. 1976, *Acta Morphol. Neerl. Scand.*, 1977; 15 (1) 92 - 93 .
- WENINK, A.C.G., 1977 : Two congenital malformations of the conducting systems. Proceedings of the 109th Meeting of the Netherlands' Association of Anatomists, Amsterdam, 5. Febr., 1977, *Acta Morphol. Neerl. Scand.*, 1978; 16, 144 .
- WHALEN, R.L.E., THORNELL, L.E. and ERICKSON, A., 1980 : Heart Purkinje-fibres contain both atrial-embryonic and ventricular-type myosin light chains. (abstract) *Europ. J. Cell. Biol.* 22: 319 .
- WIRTINGER, W., 1937 : Die Analyse der Wachstumsbewegungen und der Septierung des Herzschauches. *Anat. Anz.* 84, 33 - 79 .
- YADA, T., SAKAI, T., KOMURO, H., HIROTA, A. and KAMINO, K., 1985 : Development of the electrical rhythmic activity in early embryonic cultured chick double-heart monitored optically with a voltage-sensitive dye. *Dev. Biol.* 110 (2), 455 - 466 .
- YAMAUCHI, A., 1965 : Electron microscopic observations on the development of S-A and A-V-nodal tissues in the human embryonic heart. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* 124, 562 - 587 .

ZIETZSCHMANN, O. & KRÖLLING, O., 1955 : Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte der Haustiere. 2. Auflage, Verlag Paul Parey , Berlin u. Hamburg, pp. 279 - 295 .

An dieser Stelle ist es mir ein besonderes Anliegen, denjenigen zu danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran möchte ich Frau Professor Dr. Imogen Rüsse für die Überlassung des Themas und die freundliche wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. habil. F. Sinowatz danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

Mein weiterer Dank für die jederzeit gern gewährte Unterstützung in organisatorischen und technischen Belangen gilt Herrn Dr. F. H. Feder und Herrn M. Kosarian aus dem Institut für Tieranatomie II.

Lebenslauf

Am 1. Juli 1960 wurde ich, Norbert Bernhard Wilde, als viertes von sechs Kindern der Eheleute Gerhard Wilde und Maria Wilde, geb. Geerdes, in Mettingen/Westf. geboren.

Im Dezember 1966 wurde ich in die Grundschule meines Heimatortes eingeschult, besuchte dort von 1970 bis 1971 die Hauptschule und bis 1977 die Realschule. Im Mai 1980 erlangte ich am Kardinal-von-Galen Gymnasium in Mettingen die allgemeine Hochschulreife. Zwischen Juli 1980 und Oktober 1981 absolvierte ich meinen Zivildienst in der Alten- und Krankenpflege.

Zum Wintersemester 1981/82 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Studium der Tiermedizin, das ich am 18. November 1986 mit dem Abschluß der tierärztlichen Staatsprüfung beendete.

Am 27. Januar 1987 wurde ich zum Tierarzt approbiert.



